

Zur Struktur von Polycladin  
sowie Synthese von Casticin und  
3'.6'-Dihydroxy-5.7.4'-trimethoxy-flavon

Erich Graf

1964





Digitized by the Internet Archive  
in 2026



Zur Struktur von Polycladin sowie Synthese von Casticin

und 3',6'-Dihydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavon

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

zu München



vorgelegt

von

Erich Graf

aus

München

---

Oktober 1964

Berichterstatter: Professor Dr. L. Hörhammer  
Tag der mündlichen Prüfung: 16. Dezember 1964

# I N H A L T S Ü B E R S I C H T

|                                                                                              | Seite |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A. Einleitung . . . . .                                                                      | 1     |
| B. Allgemeiner Teil . . . . .                                                                | 2     |
| I. Synthese und Strukturbeweis des Casticins . .                                             | 2     |
| 1. Bisherige Arbeiten über das Casticin . . .                                                | 2     |
| 2. Synthesemöglichkeiten für 3-Methoxy-flavone                                               | 3     |
| 3. Syntheseversuche mit $\alpha$ -Methoxy-chalkonen .                                        | 5     |
| a) 3,2'-Dihydroxy- $\alpha$ ,4,4',5',6'-pentamethoxy-<br>chalkon . . . . .                   | 5     |
| b) 2'-Hydroxy- $\alpha$ ,4,4',5',6'-pentamethoxy-3-<br>benzyloxy-chalkon . . . . .           | 7     |
| 4. Synthese des Casticins . . . . .                                                          | 11    |
| II. Zur Struktur von Polycladin . . . . .                                                    | 16    |
| 1. Die bisherigen Arbeiten über das Polycladin                                               | 16    |
| 2. Synthese des 5,4'-Dihydroxy-3,6,7,3'-<br>tetramethoxy-flavons . . . . .                   | 17    |
| III. Zur Oxydation von $\alpha$ -Methoxy-chalkonen nach<br>ALGAR-FLYNN und OYAMADA . . . . . | 23    |
| 1. 3,2'-Dihydroxy- $\alpha$ ,4,4',6'-tetramethoxy-chalkon                                    | 23    |
| 2. Authentisches 3,3'-Dihydroxy-5,7,4'-<br>trimethoxy-flavon . . . . .                       | 23    |
| IV. Synthese des 3',6'-Dihydroxy-5,7,4'-<br>trimethoxy-flavons . . . . .                     | 26    |
| 1. Methode . . . . .                                                                         | 26    |
| 2. 3',6'-Dioxo-5,7,4'-trimethoxy-flavon . . .                                                | 27    |
| 3. 3',6'-Dihydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavon .                                                | 28    |
| 4. Beweis für die Struktur des 3',6'-Dihydroxy-<br>5,7,4'-trimethoxy-flavons . . . . .       | 29    |
| C. Experimenteller Teil . . . . .                                                            | 33    |
| I. Chromatographische Untersuchungen . . . . .                                               | 33    |
| II. Physikalisch-chemische Untersuchungen . . . .                                            | 35    |
| III. Synthese und Strukturbeweis des Casticins . .                                           | 36    |
| 1. ALGAR-FLYNN-OYAMADA-Oxydation von<br>$\alpha$ -Methoxy-chalkonen . . . . .                | 36    |
| a) 3,2'-Dihydroxy- $\alpha$ ,4,4',5',6'-<br>pentamethoxy-chalkon . . . . .                   | 36    |

|                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| b) 2'-Hydroxy- $\alpha$ ,4,4',5',6'-pentamethoxy-<br>3-benzyloxy-chalkon . . . . .          | 39 |
| 2. Synthese des Casticins . . . . .                                                         | 41 |
| 3. Isolierung von Vergleichssubstanz . . . . .                                              | 48 |
| IV. Zur Struktur von Polycladin . . . . .                                                   | 49 |
| V. Zur Oxydation von $\alpha$ -Methoxy-chalkonen nach<br>ALGAR-FLYNN- und OYAMADA . . . . . | 55 |
| 1. 3,2'-Dihydroxy- $\alpha$ ,4,4',6'-tetramethoxy-chalkon                                   | 55 |
| 2. Authentisches 3,3'-Dihydroxy-5,7,4'-tri-<br>methoxy-flavon . . . . .                     | 56 |
| VI. Synthese des 3',6'-Dihydroxy-5,7,4'-trimethoxy-<br>flavons . . . . .                    | 57 |
| 1. Kaliumnitrosodisulfonat . . . . .                                                        | 57 |
| 2. 3'-Hydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavon . . . . .                                            | 58 |
| 3. 3',6'-Dioxo-5,7,4'-trimethoxy-flavon . . . . .                                           | 58 |
| 4. 3',6'-Dihydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavon . . . . .                                       | 59 |
| 5. Beweis für die Struktur des 3',6'-Dihydroxy-<br>5,7,4'-trimethoxy-flavons . . . . .      | 60 |

|                             |       |
|-----------------------------|-------|
| L i t e r a t u r . . . . . | 63-64 |
|-----------------------------|-------|

## A. E i n l e i t u n g

Die Konstitution der bisher in der Natur aufgefundenen elf Alkyläther des 3,5,6,7,3',4'-Hexahydroxy-flavons Quercetagetin wurde bisher nur von fünf Verbindungen durch die Synthese bewiesen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zwei weitere Quercetagetinderivate, das von BELIC, BERGANT-DOLAR und MORTON<sup>1)</sup> isolierte und strukturell aufgeklärte Casticin, sowie das isomere Polycladin, welches von MARINI-BETTOLO<sup>2)</sup> aufgefunden wurde, zu synthetisieren.

Ein weiterer Teil der Arbeit befaßt sich mit der Darstellung eines Flavons mit einer Hydrochinon-Struktur im Ring B als Modell für die noch ausstehende Synthese des Oxyayanin A, eines 5,3',6'-Trihydroxy-3,7,4'-trimethoxy-flavons.

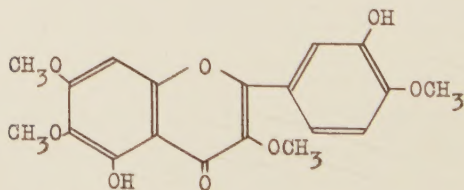
## B. Allgemeiner Teil

### I. Synthese und Strukturbeweis des Casticins<sup>3)4)</sup>

#### 1. Bisherige Arbeiten über das Casticin

MALET<sup>5)</sup> isolierte im Jahre 1903 aus den Samen von *Vitex agnus castus* L. ein Flavon, dem er den Namen Vitexin gab. Bei der erneuten Bearbeitung dieses Flavons durch BELIC, BERGANT-DOLLAR und MORTON<sup>1)</sup> fanden die Autoren, daß diese Verbindung nicht mit dem heute als Vitexin bezeichneten Flavon-C-glucosid aus *Vitex littoralis*<sup>6)</sup> oder *Vitex lucens*<sup>7)</sup> identisch ist. Sie nannten das neue Flavon *C a s t i c i n* und identifizierten es durch vollständige Methylierung bzw. Entmethylierung als ein Derivat des Quercetagetins (3,5,6,7,3',4'-Hexahydroxy-flavon).

Die Konstitution ermittelten die gleichen Autoren durch den Alkaliabbau des Casticins und seines Diäthylderivates, wobei sie Isovanillin- bzw. 3-Äthylisovanillinsäure erhielten, sowie durch die partielle Methylierung mit Diazomethan zum Artemitin (5-Hydroxy-3,6,7,3',4'-penta-methoxy-flavon). Demnach mußte dem Casticin die Struktur eines 5,3'-Dihydroxy-3,6,7,4'-tetra-methoxy-flavons (I) zukommen.



I

Casticin

In der Zwischenzeit wurde das Casticin auch in *Vitex trifolia* L. und *Vitex negundo* L.<sup>8)</sup>, sowie in sechs weiteren *Vitex*-Arten<sup>9)</sup> aufgefunden.

## 2. Synthesemöglichkeiten für 3-Methoxy-flavone

Zur Synthese von 3-Methoxy-flavonen wird sehr häufig vom o-Hydroxy- $\omega$ -methoxy-acetophenon ausgegangen. Einen bekannten Weg stellt die ALLAN-ROBINSON<sup>10)</sup>-Methode dar, wobei die Acylierung des o-Hydroxy-arylketons durch das Anhydrid und das Alkalisalz der entsprechenden aromatischen Carbonsäure und die Cyclisierung zum Flavon in einem Schritt erfolgen. Auf diese Weise wurden z.B. folgende, natürlich vorkommende Flavone dargestellt:

3-Methyl-galangin<sup>11)</sup> (5,7-Dihydroxy-3-methoxy-flavon),  
Penduletin<sup>12)</sup> (5,4'-Dihydroxy-3,6,7-trimethoxy-flavon),  
Ayanin<sup>13)</sup> (5,3'-Dihydroxy-3,7,4'-trimethoxy-flavon),  
Calycopterin<sup>14)</sup> (5,4'-Dihydroxy-3,6,7,8-tetramethoxy-flavon) und Oxyayanin B<sup>15)</sup> (5,6,3'-Trihydroxy-3,7,4'-trimethoxy-flavon). Auch der Synthese des Ternatins<sup>16)</sup> (5,4'-Dihydroxy-3,7,8,3'-trimethoxy-flavon) liegt die ALLAN-ROBINSON-Kondensation zugrunde.

Die Ausbeuten schwanken und sind offenbar stark vom Grad der Alkoxylierung des Ausgangsmaterials abhängig. Sie liegen meist nicht hoch. Die Literaturangaben beziehen sich fast stets auf Rohprodukte, deren Reinigung häufig Schwierigkeiten bereitet.

Zur Synthese einiger 3-Methoxy-flavone wurde auch die BAKER-VENKATARAMAN-Umlagerung<sup>17)18)</sup> mit Erfolg benutzt. o-Hydroxy- $\omega$ -methoxy-acetophenon bzw.  $\omega$ -Methoxy-resacetophenon und  $\omega$ -Methoxy-phloracetophenon wird durch das entsprechende aromatische Säurechlorid acyliert.

Das entstandene o-Acyloxy-keton erleidet unter dem Einfluß von Alkalien eine innermolekulare Esterkondensation zum o-Hydroxy-dibenzoylmethan, das anschließend zum entsprechenden 3-Methoxy-flavon cyclisiert wird. Die auch in einem Schritt durchführbare Reaktion<sup>19)</sup> ist jedoch nur mit Di- oder Trihydroxy-acetophenonen gut durchführbar. Acetophenone mit kernständigen Alkoxygruppen ergaben unbefriedigende Ergebnisse<sup>20)</sup>.

Nach dieser Methode gelang beispielsweise die Synthese von 3-Methylgalangin<sup>21)</sup> (5,7-Dihydroxy-3-methoxy-flavon) und partiellen Methyläthern des Kämpferols, Quercetins und anderer Flavonole<sup>19)20)21)22)</sup>.

Eine weitere Möglichkeit gibt SESHADRI<sup>23)</sup> an. Er überträgt die ALGAR-FLYNN<sup>24)</sup>-OYAMADA<sup>25)</sup>-Oxydation mit alkalischer Wasserstoffperoxydlösung (AFO-Reaktion) auf  $\alpha$ -Methoxy-chalkone, die durch CLAISEN-SCHMIDT-Kondensation aus den  $\omega$ -Methoxy-acetophenonen und den entsprechenden aromatischen Aldehyden leicht zugänglich sind. Der Arbeit entsprechend führt die Reaktion in guten Ausbeuten ohne Nebenprodukte zu 3-Methoxy-flavonen (siehe unsere Ergebnisse S. 5 sowie S. 23 ).

Auch die Selendioxydxydation in Amylalkohol wurde auf einige  $\alpha$ -Methoxy-chalkone<sup>23)</sup> angewendet und führte, in etwas schlechteren Ausbeuten, zu den gleichen Ergebnissen.

Außer durch diese Methoden lassen sich natürlich 3-Methoxy-flavone auch durch Methylierung von 3-Hydroxyflavonen darstellen, sofern - zur Gewinnung von partiellen Methyläthern - die anderen Hydroxylgruppen vorher durch leichter abspaltbare Reste kaschierbar sind.

### 3. Syntheseversuche mit $\alpha$ -Methoxy-chalkonen

- a) 3,2'-Dihydroxy- $\alpha$ ,4,4',5',6'-pentamethoxy-chalkon  
(VI, S. 10)

Zur Casticinsynthese schien uns zunächst die AFO-Oxydation des entsprechend substituierten  $\alpha$ -Methoxy-chalkons nach den Angaben von SESHADRI und Mitarb.<sup>23)</sup> am zweckmäßigsten. Ausgehend vom 3,2'-Dihydroxy- $\alpha$ ,4,4',5',6'-pentamethoxy-chalkon (VI, S. 10) sollte durch Cyclisierung und Oxydation das 3'-Hydroxy-3,5,6,7,4'-pentamethoxy-flavon (XVI, S. 15) und durch partielle Entmethylierung in C 5-Stellung direkt das C a - s t i c i n (5,3'-Dihydroxy-3,6,7,4'-tetramethoxy-flavon, I, S. 2) zu erhalten sein.

Die Synthese des zur Darstellung dieses Chalkons benötigten 2-Hydroxy- $\omega$ ,4,5,6-tetramethoxy-acetophenons (V, S. 10) wurde von ROW und SESHADRI<sup>26)</sup> bereits beschrieben.

Wir folgten diesem Weg und stellten zunächst aus Phloroglucin und Methoxy-acetonitril durch HOESCH-HOUBEN-Synthese  $\omega$ -Methoxy-phloracetophenon (II, S. 10) dar. Durch partielle Methylierung mit Dimethylsulfat in Aceton erhielten wir 2-Hydroxy- $\omega$ ,4,6-trimethoxy-acetophenon (III, S. 10), in das durch Persulfatoxydation nach ELBS<sup>27)28)29)30)</sup> in C 5-Stellung eine weitere Hydroxylgruppe eingeführt wurde. Dieses 2,5-Dihydroxy- $\omega$ ,4,6-trimethoxy-acetophenon (IV, S. 10) gewannen wir aus dem hydrolysierten Reaktionsgemisch durch Extraktion mit Äther. Erneute Methylierung lieferte schließlich das 2-Hydroxy- $\omega$ ,4,5,6-tetramethoxy-acetophenon (V, S. 10) vom Schmelzpunkt 77 - 78° (Literatur-Schmelzpunkt 77 - 78°<sup>26)</sup>).

Durch CLAISEN-SCHMIDT-Kondensation dieses Acetophenons mit 3-Hydroxy-4-methoxy-benzaldehyd (Isovanillin) in 60%iger Kalilauge erhielten wir das bisher noch

nicht beschriebene 3,2'-Dihydroxy- $\alpha$ ,4,4',5',6'-penta-methoxy-chalkon (VI, S. 10) als gelbes Kristallisat.

UV- und IR-Spektrum zeigten Übereinstimmung mit den von ENEBÄCK und GRIPENBERG<sup>31)</sup> für  $\alpha$ -Methoxy-chalkone angegebenen Daten. Die CH- und Methoxyl-Werte entsprachen dem obigen Chalkon.

Das Produkt schien uns jedoch nicht einheitlich zu sein, da es einen Schmelzpunkt von 103 - 112° hatte. Zwar erwies es sich chromatographisch in den meisten Laufmitteln als rein, doch erhielten wir auf Kieselgel-Platten mit Benzol-Pyridin-Ameisensäure (siehe S. 33) einen zweiten gelblichen Fleck. Unsere ursprüngliche Annahme, es handle sich um ein Chalkon-Flavanonol-Gemisch, konnten wir nicht erhärten. Der Sachverhalt hat bis jetzt noch keine Klärung gefunden, doch könnte man auch an das Vorliegen eines cis-trans-Isomeren-Gemisches denken. Nach diesbezüglichen Untersuchungen<sup>32)33)</sup>, die sich jedoch auf in  $\alpha$ -Stellung unsubstituierte Chalkone beziehen, ist allerdings das trans-Isomere gegenüber der cis-Form bevorzugt, so daß bisher kein cis-Isomeres gefunden wurde. Einige Autoren<sup>34)35)36)</sup>, die das Auftreten von verschiedenen Schmelzpunkten für ein und dieselbe Verbindung beobachteten, sprechen auch von "dimorphen" Chalkonen.

Bei der Oxydation dieses Chalkons mit alkalischer Wasserstoffperoxydlösung in der Kälte erhielten wir ein gelbes, kristallines Hauptprodukt. Es handelte sich jedoch hierbei nicht um das erwartete 3'-Hydroxy-3,5,6,7,4'-penta-methoxy-flavon (XVI, S. 15), sondern um ein Flavonol mit freier Hydroxylgruppe in 3-Stellung, vermutlich um das 3,3'-Dihydroxy-5,6,7,4'-tetramethoxy-flavon (VII, S. 10), (Schmelzpunkt 151 - 153°). Wir schlossen dies zunächst aus der positiven Eisen-III-chlorid-Reaktion und aus der intensiven Gelbfluoreszenz im UV-Licht, die bei allen 3-Hydroxy-, nicht jedoch bei 3-Methoxy-flavonen zu beobachten ist. Auch die Methoxylbestimmung lieferte exakte Werte für vier OCH<sub>3</sub>-Gruppen.

Über eine derartige Abspaltung der Methylgruppe bei der AFO-Reaktion ist bisher noch nicht berichtet worden. Da sie in Widerspruch zu den Arbeiten von SESHADRI und Mitarb.<sup>23)</sup> steht, untersuchten wir auch das 2'-Hydroxy- $\alpha,4,4',5',6'$ -pentamethoxy-3-benzyloxy-chalkon (VIII, S.10) und das von den Autoren bearbeitete 3,2'-Dihydroxy- $\alpha,4,4',6'$ -tetramethoxy-chalkon (XXVIII, S. 25), worüber später (siehe unten bzw. S. 23) noch ausführlicher berichtet wird. In beiden Fällen beobachteten wir gleichfalls Entalkylierung. Die Beweisführung für die Flavonol-Struktur gelang durch die Darstellung der Flavonole aus den analogen, in  $\alpha$ -Stellung unsubstituierten Chalkonen.

Wegen der erforderlichen freien 3'-Hydroxylgruppe war von dem gewonnenen Produkt aus ein Weg zum Casticin nicht möglich.

Wir versuchten deshalb die Cyclisierung und Oxydation des Chalkons mit Selendioxyd. Wir arbeiteten zunächst nach der üblichen Vorschrift in n-Amylalkohol<sup>23)</sup> und modifizierten schließlich die Methode hinsichtlich der Wahl von Lösungsmitteln, Temperatur und Zeitdauer. Wir erhielten jedoch bei allen Versuchen ölige, aus verschiedenen Substanzen bestehende Gemische, woraus kein kristallines Produkt zu erhalten war.

b) 2'-Hydroxy- $\alpha,4,4',5',6'$ -pentamethoxy-3-benzyloxy-chalkon (VIII, S. 10)

In neuerer Zeit wurden Chalkone mit einer 3-Hydroxy-4-methoxy-Konfiguration erfolgreich mit Selendioxyd zu Flavonon oxydiert<sup>37)38)39)</sup>. Auch in der vorliegenden Arbeit (siehe S. 27) wurde eine derartige Oxydation durchgeführt. Nach älteren Anschauungen<sup>40)41)</sup> stellen jedoch freie Hydroxylgruppen im Chalkon keine günstige Voraussetzung für das Gelingen dieser Reaktion dar.

Um diese mögliche Ursache für das Mißlingen der Reaktion beim 3,2'-Dihydroxy- $\alpha,4,4',5',6'$ -pentamethoxy-chalkon

(VI, S. 10) auszuschalten, stellten wir dessen Benzyloxyderivat (VIII, S. 10) her. Wir erhielten es durch Kondensation von Isovanillin-benzyläther mit dem gleichen Acetophenon in analoger Weise. Im Schmelzpunkt ( $62 - 85^{\circ}$ ), UV- und IR-Spektrum sowie im Chromatogramm verhielt es sich wie das unter a) beschriebene Chalkon (VI, S. 10). Die CH-Analysen lieferten ebenfalls wieder gut mit der Theorie übereinstimmende Werte.

Die hiermit durchgeführten Oxydationsversuche mit Selen-dioxyd unterschieden sich in den Ergebnissen ebenfalls nicht von den unter a) angeführten Versuchen. Wir erhielten wieder Gemische, aus denen das gewünschte Flavon nicht isoliert werden konnte.

Mit ziemlicher Sicherheit kommt daher das freie Hydroxyl in 3-Stellung als Ursache für den schlechten Verlauf der Reaktion nicht in Betracht.

Anschließend führten wir mit dem Chalkon auch eine Oxydation in alkalischer Wasserstoffperoxydlösung durch. Hierbei erhielten wir in Analogie zu 3. a) das 3-Hydroxy-5,6,7,4'-tetramethoxy-3'-benzyloxy-flavon (IX, S. 10; Schmelzpunkt  $142 - 143^{\circ}$ ). Den Beweis für die Struktur konnten wir später durch Darstellung dieses Flavonols (XIV, S. 15) auf einem anderen Weg erbringen (siehe S. 11). Die beiden Substanzen erwiesen sich im Mischschmelzpunkt und Überlagerungsspektrum (Abb. 1) als miteinander völlig identisch.

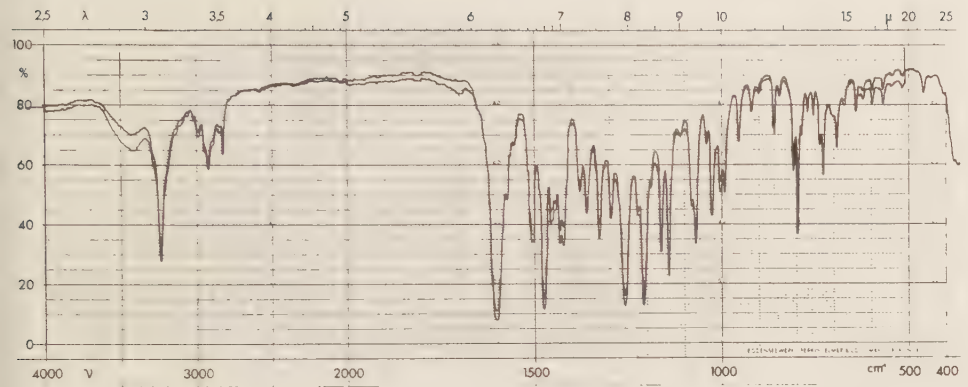
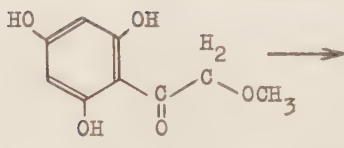


Abb. 1

IR-Überlagerungsspektrum  
von Flavonol IX und Flavonol XIV

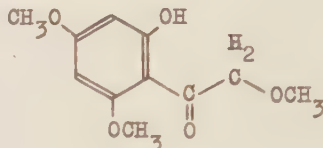
Versuche mit  $\alpha$ -Methoxy-chalkonen

Schema zu I, 3



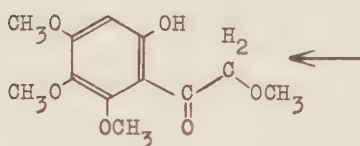
II

$\omega$ -Methoxy-phloracetophenon

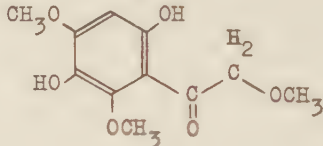


III

2-Hydroxy- $\omega$ ,4,6-trimethoxyacetophenon



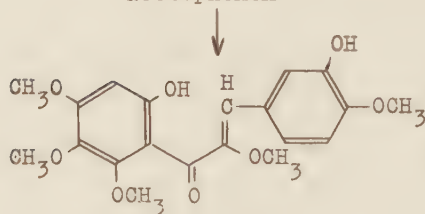
V



IV

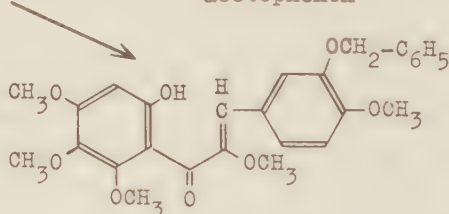
2-Hydroxy- $\omega$ ,4,5,6-tetramethoxyacetophenon

2,5-Dihydroxy- $\omega$ ,4,6-trimethoxyacetophenon



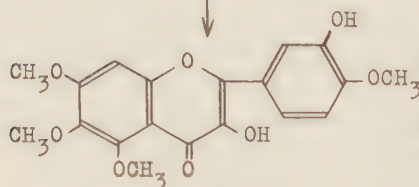
VI

3,2'-Dihydroxy- $\alpha$ ,4,4',5',6'-pentamethoxy-chalkon



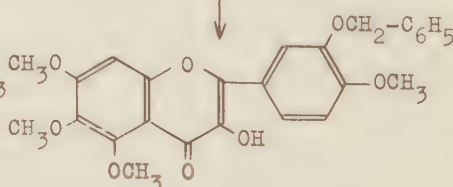
VIII

2'-Hydroxy- $\alpha$ ,4,4',5',6'-pentamethoxy-3-benzyloxy-chalkon



VII

3,3'-Dihydroxy-5,6,7,4'-tetramethoxy-flavon



IX

3-Hydroxy-5,6,7,4'-tetramethoxy-3-benzyloxy-flavon

#### 4. Synthese des Casticins (XVII, S. 15)

Nachdem die Cyclisierung des  $\alpha$ -Methoxy-chalkons zum entsprechenden 3-Methoxy-flavon mißlungen war, versuchten wir, das 3-Hydroxy-flavon durch Oxydation eines in  $\alpha$ -Stellung unsubstituierten Chalkons nach ALGAR-FLYNN und OYAMADA und durch anschließende Methylierung das 3-Methoxy-flavon darzustellen. Für die erforderliche freie Hydroxylgruppe in 3'-Stellung mußte diese vor der Methylierung durch eine Benzylgruppe abgedeckt werden.

Wir stellten durch HOESCH-HOUBEN-Synthese aus Phloroglucin und Acetonitril das Phloracetophenon<sup>42)</sup> dar, das wir durch Methylierung mit Dimethylsulfat in einer Aceton-Benzol-Mischung in das 2-Hydroxy-4,6-dimethoxy-acetophenon (4,6-Dimethyl-phloracetophenon, X, S. 15) überführten. Dieses ergab durch Persulfatoxydation nach ELBS<sup>27)28)29)30)</sup> das 2,5-Dihydroxy-4,6-dimethoxy-acetophenon (XI, S. 15), das schließlich durch Methylierung das 2-Hydroxy-4,5,6-trimethoxy-acetophenon<sup>43)</sup> (XII, S. 15) lieferte.

In sehr guter Ausbeute konnten wir daraus durch Kondensation mit Iovanillin-benzyläther in 60%iger Kalilauge das bisher noch nicht beschriebene 2'-Hydroxy-4,4',5',6'-tetramethoxy-3-benzyloxy-chalkon (XIII, S. 15) in Form orangeroter Kristalle vom Schmelzpunkt 118 - 119° gewinnen.

Größere Schwierigkeiten bereitete der Ringschluß zum Flavonol (3-Hydroxy-5,6,7,4'-tetramethoxy-3'-benzyloxy-flavon, XIV, S. 15). Die AFO-Reaktion nach der üblichen Vorschrift bei Kühlschranktemperatur lieferte nur überaus schlechte Ergebnisse. Vermutlich sind für einen befriedigenden Verlauf der Reaktion Substitution und Reaktionsbedingungen von größter Wichtigkeit. Dies geht aus der Vielzahl der sich teilweise widersprechenden Arbeiten hervor, denen diese Oxydation zugrunde liegt.

Die unterschiedlichen Ergebnisse beziehen sich sowohl auf die aus den gleichen Chalkonen erhaltenen Produkte,

als auch auf Ausbeuten und Schmelzpunkte der von verschiedenen Autoren gewonnenen gleichen Verbindungen.

WHEELER und Mitarb.<sup>44)</sup> haben eine Reihe der in der Literatur beschriebenen Arbeiten wiederholt und untersucht. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß die Oxydation mit alkalischer Wasserstoffperoxydlösung vermutlich in zwei verschiedenen Richtungen abläuft und neben den bisher beschriebenen Flavonolen und Auronen auch noch 2-Benzyl-2-hydroxydihydrobenzofuran-3-one und 2-Aryl-benzofuran-3-carbonsäuren liefert. Die Ausbeute an den verschiedenen Produkten hängt dabei von der Art des Chalkons wie auch von den Reaktionsbedingungen ab. Bei erhöhter Temperatur sollen die Flavonol-Ausbeuten günstiger liegen.

Dieser Befund stimmt mit den in unserem Arbeitskreis bei der Darstellung von Jaceidin<sup>45)</sup> und Centaureidin<sup>46)</sup>-Derivaten gemachten Beobachtungen überein und veranlaßte uns, auch im vorliegenden Fall die Oxydation in der Hitze durchzuführen. Die besten Ergebnisse erzielten wir dabei in siedender äthanolischer Lösung, unter Verwendung von festem Natriumperoxyd. Die Entstehung von Nebenprodukten ließ sich zwar nicht völlig verhindern, doch konnte das Rohprodukt durch Chromatographie an einer Magnesiumsilikat<sup>\*)</sup>-Säule in einfacher Weise gereinigt werden. Die Nebenprodukte ließen sich durch Auswaschen mit reinem Aceton quantitativ entfernen, während anschließend das Flavonol mit Aceton-Eisessig (49:1) eluiert werden konnte. Wir erhielten es schließlich in etwa 10%iger Ausbeute als gelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 142 - 143°.

Methylierung lieferte hieraus das 3,5,6,7,4'-Pentamethoxy-3'-benzyloxy-flavon (XV, S. 15; Schmelzpunkt 120.5 - 121.5°) und nachfolgendes Entbenzylieren durch katalytische Hydrierung das 3'-Hydroxy-3,5,6,7,4'-pentamethoxy-flavon (XVI, S. 15; Schmelzpunkt 182.5 - 183.5°).

---

\*) Magnesol pract., 100-200 mesh, Serva Entwicklungslabor, Heidelberg

Als letzte Stufe erfolgte schließlich die partielle Abspaltung der Methylgruppe in C 5-Stellung durch Behandeln dieser Substanz mit Aluminiumchlorid in Äther<sup>47)</sup> bei Zimmertemperatur. Nach Hydrolyse des Aluminiumchlorid-Komplexes mit Salzsäure bei 20° schied sich das 5,3'-Dihydroxy-3,6,7,4'-tetramethoxy-flavon (Casticin, XVII, S. 15) in Form gelber Nadeln ab. Es schmolz wie das natürliche Casticin bei 186 - 187°.

Das nach der üblichen Acetanhydrid-Natriumacetat-Methode daraus dargestellte 3,6,7,4'-Tetramethoxy-5,3'-diacetoxy-flavon hatte einen Schmelzpunkt von 178 - 179°.

Eine Vergleichsprobe für die Syntheseprodukte gewannen wir durch Isolierung des Casticins aus *Vitex agnus castus* L. Sie erfolgte nach der von BELIC, BERGANT-DOLAR und MORTON<sup>1)</sup> angegebenen Vorschrift durch Petrolätherextraktion der gemahlenden Samen im Soxhlet.

Wir trennten jedoch das Flavon von dem fettreichen Petrolätherextrakt durch Ausschütteln mit Natronlauge ab. Nach Ansäuern, Extrahieren mit Chloroform und Acetylierung des Rückstandes konnte das Diacetat (Schmelzpunkt 178 - 179°) kristallin erhalten werden. Saure Verseifung lieferte anschließend das Casticin vom Schmelzpunkt 186 - 187° in einer Ausbeute von etwa 0.03%, bezogen auf trockene Droge.

Der Mischschmelzpunkt des natürlichen und synthetischen Casticins blieb, ebenso wie der Mischschmelzpunkt der beiden Acetate, ohne Depression.

Darüberhinaus zeigten beide Syntheseprodukte auch in den IR-Überlagerungsspektren (Abb. 2 und 3) völlige Identität mit den entsprechenden Naturprodukten.

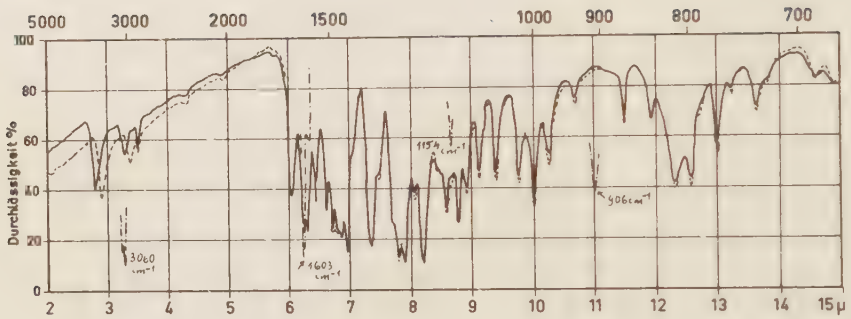


Abb. 2

IR-Überlagerungsspektrum  
von isoliertem und synthetischem Casticin

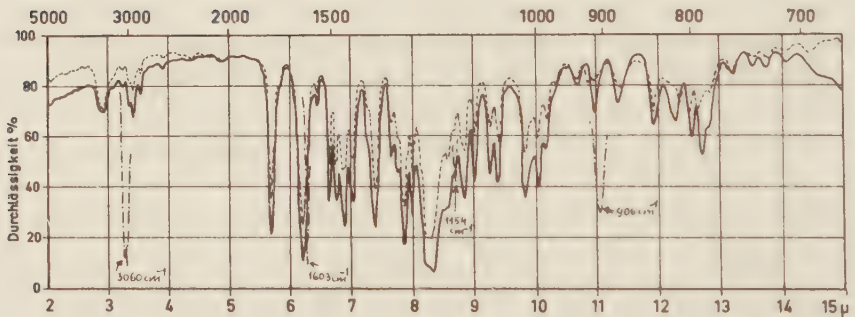
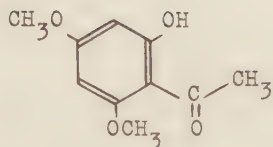


Abb. 3

IR-Überlagerungsspektrum  
von Casticin-5,3'-diacetat mit synthetischem  
3,6,7,4'-Tetramethoxy-5,3'-diacetoxy-flavon

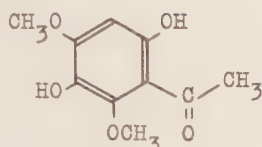
# Synthese des Casticins

Schema zu I, 4



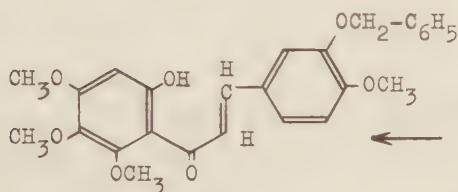
X

2-Hydroxy-4,6-dimethoxy-  
acetophenon



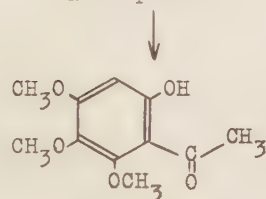
XI

2,5-Dihydroxy-4,6-dimethoxy-  
acetophenon



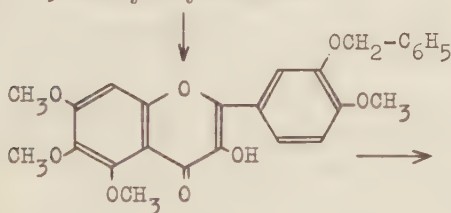
XIII

2'-Hydroxy-4,4',5',6'-tetramethoxy-  
3-benzyloxy-chalkon



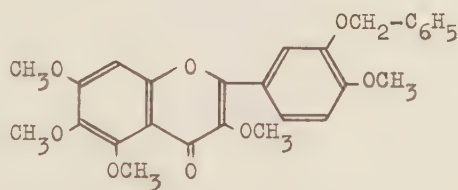
XII

2-Hydroxy-4,5,6-trimethoxy-  
acetophenon



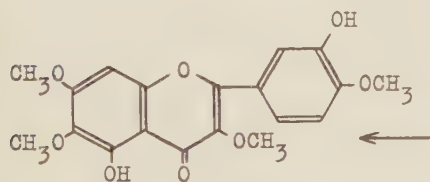
XIV

3-Hydroxy-5,6,7,4'-tetramethoxy-  
3'-benzyloxy-flavon



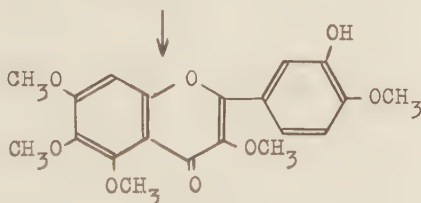
XV

3,5,6,7,4'-Pentamethoxy-  
3'-benzyloxy-flavon



XVII

Casticin



XVI

3-Hydroxy-3,5,6,7,4'-  
pentamethoxy-flavon

## II. Zur Struktur von Polycladin<sup>48)</sup>

### 1. Die bisherigen Arbeiten über das Polycladin

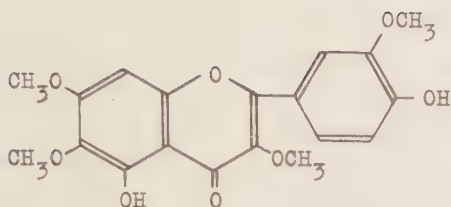
Im Jahre 1948 isolierte MARINI-BETTOLO<sup>2)</sup> aus *Lepidophyllum quadrangulare* L. (= *Pyclados abietinus* Phil.), einer aus den Anden stammenden Composite, einen gelben Farbstoff (Schmelzpunkt 203°), dem er den Namen *P o l y c l a d i n* gab.

Auf Grund einer Reihe von Reaktionen und der Analysendaten mußte es sich um ein teilweise methyliertes Polyhydroxy-flavon handeln.

Im Jahre 1957 nahmen MARINI-BETTOLO, CHIAVARELLI und CASINOVI<sup>49)</sup> zur Klärung der Struktur die Untersuchungen wieder auf. Durch totale Methylierung bzw. Entmethylierung wurde das Polycladin als ein Derivat des Quercetins (3,5,6,7,3',4'-Hexyhydroxy-flavon) identifiziert.

Nach dem Analysenergebnis enthielt das Polycladin vier Methoxylgruppen. Um die Stellung der beiden Hydroxylgruppen zu klären, führten die Autoren einerseits Methylierung mit Diazomethan zum 5-Hydroxy-3,6,7,3',4'-penta-methoxy-flavon (XXVI, S. 22) durch, das auf Grund des Schmelzpunktes identifiziert wurde, andererseits auch den Alkaliabbau des Diäthylproduktes, wobei Äthylvanillinsäure chromatographisch nachgewiesen wurde. Dem Polycladin sollte somit die Struktur eines 5,4' - D i h y - d r o x y - 3,6,7,3' - t e t r a m e t h o x y - f l a - v o n s (XVIII, S. 17) zukommen.

Der endgültige Beweis für die von den Autoren aufgestellte Struktur durch Synthese fehlte.



### XVIII

Von MARINI-BETTOLO und Mitarb. ermittelte Struktur  
für Polycladin

#### 2. Synthese des 5,4'-Dihydroxy-3,6,7,3'-tetramethoxy- flavons (XVIII, siehe oben)

Wir versuchten die Synthese dieses Flavons in Analogie zu der für die Casticinsynthese ausgearbeiteten Methode.

Aus dem 2-Hydroxy-4,5,6-trimethoxy-acetophenon (XIX, S. 22), das wir auf dem schon beschriebenen Weg (siehe S. 11) gewannen, erhielten wir durch Kondensation mit Vanillinbenzyläther in starker Kalilauge das noch nicht beschriebene 2'-Hydroxy-3,4',5',6'-tetramethoxy-4-benzyloxy-chalkon (XX, S. 22) in Form orange gefärbter Kristalle vom Schmelzpunkt 158 - 159°.

Die Oxydation des Chalkons zum 5,6,7,3'-Tetramethoxy-4'-benzyloxy-flavonol (XXI, S. 22) gelang auch hier am besten in siedender äthanolischer Lösung mittels festem Natriumperoxyd. Obwohl in diesem Fall eine Reinigung durch Kristallisation gelang, wandten wir auch hier - um Substanzverluste möglichst zu vermeiden - die Chromatographie an einer Magnesiumsilikat<sup>\*)</sup>-Säule an.

---

\*) Florisil, 60-100 mesh, Carl Roth, Karlsruhe

Wir erhielten das Flavonol in 13%iger Ausbeute als hellgelbe Nadeln, die bei  $202^{\circ}$  schmolzen.

Methylierung dieses Produktes führte zum 3,5,6,7,3'-Pentamethoxy-4'-benzyloxy-flavon (XXII, S. 22; Schmelzpunkt  $136 - 137^{\circ}$ ) und anschließende Entbenzylierung zum 4'-Hydroxy-3,5,6,7,3'-pentamethoxy-flavon (XXIII, S. 22; Schmelzpunkt  $152 - 153^{\circ}$ ).

Die Entnethylierung in C 5-Stellung erfolgte analog der letzten Stufe der Casticinsynthese (siehe S. 13) mittels Aluminiumchlorid in Äther bei Zimmertemperatur. Das 5,4'-Dihydroxy-3,6,7,3'-tetramethoxy-flavon (XXIV, S. 22) fiel nach Hydrolyse des Aluminiumchlorid-Komplexes aus dem Reaktionsgemisch kristallin an (Schmelzpunkt  $181 - 182^{\circ}$ ).

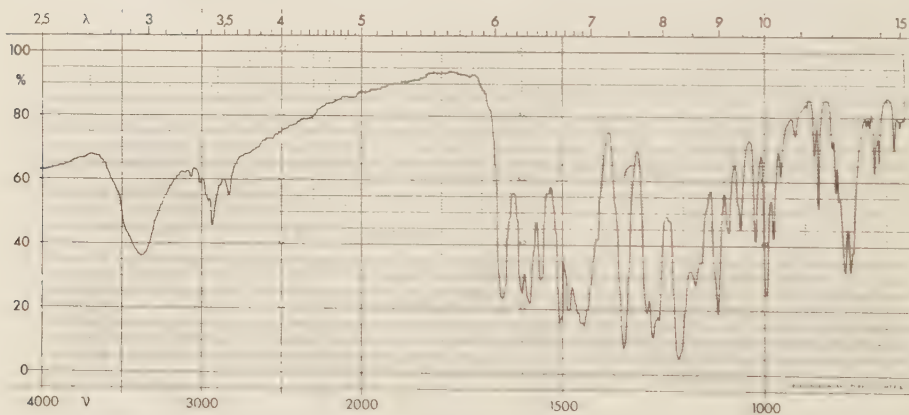


Abb. 4

IR-Spektrum von  
5,4'-Dihydroxy-3,6,7,3'-tetramethoxy-flavon

Um die erhaltene Struktur zu beweisen, stellten wir noch zwei Derivate her:

Methylierung von 3,5,6,7,3'-Pentamethoxy-4'-hydroxy-flavon (XXIII, S. 22) mit Dimethylsulfat führte zum 3,5,6,7,3',4'-Hexymethoxy-flavon (XXV, S. 22), das bei 141 - 142° schmolz und im Mischschmelzpunkt mit einer Probe von authentischem Hexamethyl-quercetagetin (Schmelzpunkt 141 - 142°) ohne Depression blieb.

Abb. 5 zeigt das IR-Überlagerungsspektrum.

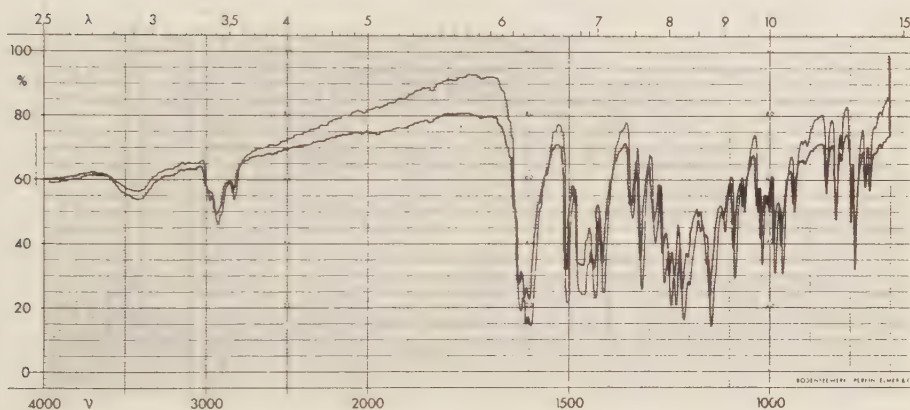


Abb. 5

IR-Überlagerungsspektrum  
des dargestellten 3,5,6,7,3',4'-Hexamethoxy-  
flavons mit authentischer Probe

Durch partielle Methylierung mit Methyljodid stellten wir aus dem 5,4'-Dihydroxy-3,6,7,3'-tetramethoxy-flavon (XXIV, S. 22) das 5-Hydroxy-3,6,7,3',4'-pentamethoxy-flavon (XXVI, S. 22) dar. Es hatte einen Schmelzpunkt von 161 - 162°. Auch der Mischschmelzpunkt mit authentischem Artemitin<sup>50)</sup> und das IR-Überlagerungsspektrum (Abb. 6) bestätigten die Identität.

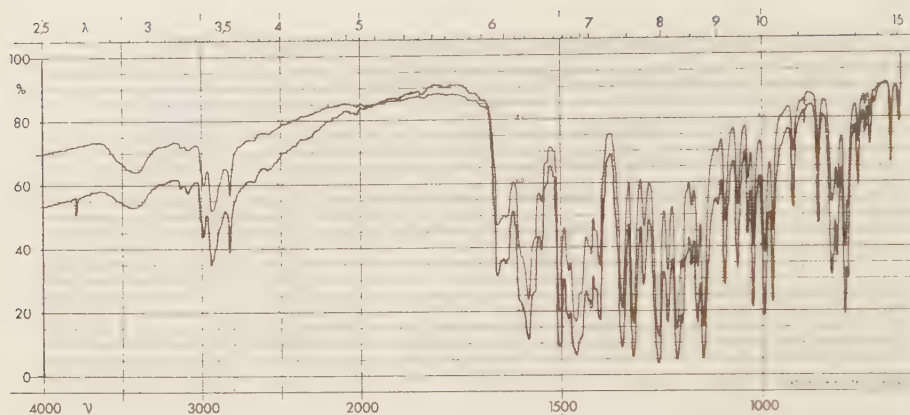


Abb. 6

IR-Überlagerungsspektrum  
des  
5-Hydroxy-3,6,7,3',4'-pentamethoxy-  
flavons mit authentischem Artemitin

Überraschenderweise stimmte nun das synthetische 5,4'-Dihydroxy-3,6,7,3'-tetramethoxy-flavon in seinen Eigenschaften nicht mit dem natürlichen Polycladin überein:

Der Schmelzpunkt lag bei  $181 - 182^{\circ}$  und veränderte sich auch durch Umkristallisation aus anderen Lösungsmitteln nicht mehr (Polycladin-Schmelzpunkt  $203^{\circ}$ ). Der Mischschmelzpunkt mit einer Probe natürlichen Polycladins<sup>\*)</sup> lag bei  $164 - 170^{\circ}$ . Auch dünnschicht-chromatographisch zeigte sich der Unterschied durch eine  $R_f$ -Wert-Differenz von etwa 0.07<sup>\*\*)</sup>.

Das aus dem Syntheseprodukt nach der Acetanhydrid-Natriumacetat-Methode dargestellte 3,6,7,3'-Tetramethoxy-5,4'-diacetoxy-flavon schmolz bei  $191 - 192^{\circ}$ , während MARINI-BETTOLO und Mitarb.<sup>49)</sup> für das Polycladin-diacetat  $162^{\circ}$  angeben.

\*) Herrn Professor G.B.MARINI-BETTOLO, Istituto Superiore di Sanita, Rom, danken wir herzlich für eine Probe Polycladin und Monomethyl-polycladin.

\*\*) Mittelwert

Die angegebenen Differenzen zwischen Synthese- und Naturprodukt zwingen zu der Feststellung, daß die von MARINI-BETTOLO, CHIAVARELLI und CASINOVI<sup>49)</sup> für das Polycladin ermittelte Struktur nicht zutrifft.

Eine Bestätigung hierfür fanden wir auch in der Tatsache, daß das von den Autoren zum Strukturbeweis aus Polycladin mit Diazomethan dargestellte Monomethylpolycladin, das wir in einer kleinen Probe zur Verfügung hatten<sup>\*)</sup>, nicht, wie sie angeben, mit 5-Hydroxy-3,6,7,3',4'-pentamethoxy-flavon identisch war. Es unterschied sich zwar im Schmelzpunkt sehr wenig von authentischem Artemitin<sup>50)</sup>, ergab mit diesem jedoch im Mischschmelzpunkt eine Depression von 23°. Auch durch Dünnschichtchromatographie konnte der Unterschied dieser beiden Stoffe gezeigt werden. Er äußerte sich wieder in einer  $R_f$ -Wert-Differenz von etwa 0.07<sup>\*\*)</sup>.

Untersuchungen zur Ermittlung der tatsächlichen Struktur des Polycladins waren im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich, da das Naturprodukt nur in einer sehr kleinen Vergleichsprobe (0.5 mg) zur Verfügung stand.

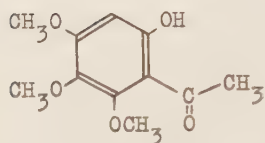
---

\*) siehe Fußnote Seite 20

\*\* ) Mittelwert

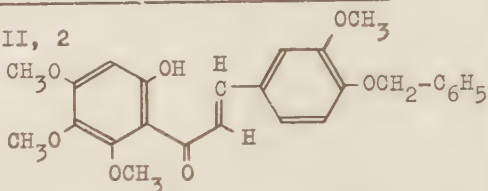
Synthese des 5,4'-Dihydroxy-3,6,7,3'-tetramethoxy-flavons

Schema zu II, 2



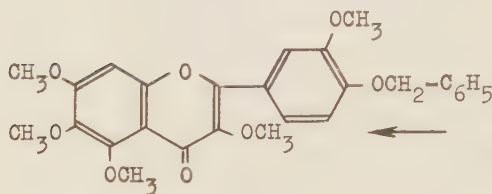
XIX

2-Hydroxy-4,5,6-trimethoxy-  
acetophenon



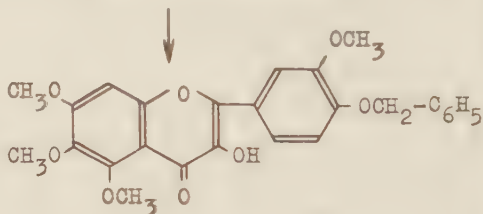
XX

2'-Hydroxy-3,4',5',6'-tetramethoxy-  
4-benzyloxy-chalkon



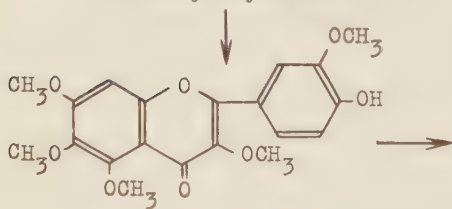
XXII

3,5,6,7,3'-Pentamethoxy-  
4'-benzyloxy-flavon



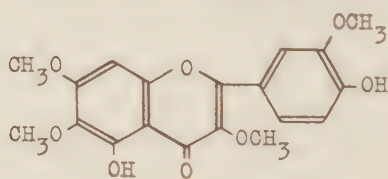
XXI

3-Hydroxy-5,6,7,3'-tetramethoxy-  
4'-benzyloxy-flavon



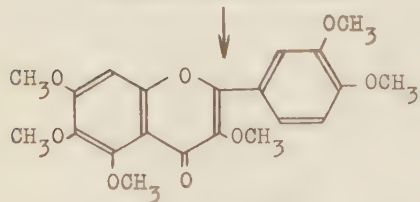
XXIII

4'-Hydroxy-3,5,6,7,3'-  
pentamethoxy-flavon



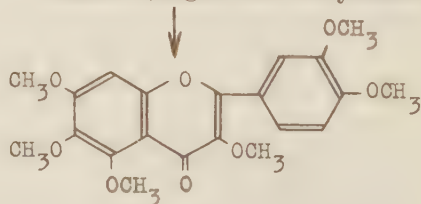
XXIV

5,4'-Dihydroxy-3,6,7,3'-tetramethoxy-  
flavon (angeblich Polycladin)



XXV

Hexamethyl-quercetagenin



XXVI

Artemitin

### III. Zur Oxydation von $\alpha$ -Methoxy-chalkonen nach ALGAR-FLYNN und OYAMADA

#### 1. 3,2'-Dihydroxy- $\alpha$ ,4,4',6'-tetramethoxy-chalkon (XXVII, S. 25)

Da die von uns durchgeführten Oxydationsversuche mit  $\alpha$ -Methoxy-chalkonen nach ALGAR-FLYNN und OYAMADA in zwei Fällen (siehe S. 5) mit den Ergebnissen von NARASIMHACHARI, NARAYANASWAMI und SESHADRI<sup>23)</sup> in Widerspruch standen, prüften wir, ob die Oxydation des von den Autoren verwendeten 3,2'-Dihydroxy- $\alpha$ ,4,4',6'-tetramethoxy-chalkons (XXVIII, S. 25) einen Sonderfall darstellte.

Wir erhielten das Chalkon mit einem Schmelzpunkt von  $133 - 135^{\circ}$ , während die genannten Autoren  $193 - 194^{\circ}$  angeben. Das nach ihrer Vorschrift durch Oxydation mit alkalischer Wasserstoffperoxydlösung aus unserem Chalkon erhaltene Produkt differierte im Schmelzpunkt ( $217 - 218^{\circ}$ ) mit ihren Angaben ( $223 - 224^{\circ}$ ) um  $6^{\circ}$ . Es erwies sich, übereinstimmend mit unseren schon beschriebenen Arbeiten, als ein Flavonol mit freier 3-Hydroxylgruppe (XXXI, S. 25).

#### 2. Authentisches 3,3'-Dihydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavon (XXXI, S. 25)

Zum Beweis hierfür stellten wir dieses 3,3'-Dihydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavon auch aus dem entsprechenden, in  $\alpha$ -Stellung unsubstituierten Chalkon (3,2'-Dihydroxy-4,4',6'-trimethoxy-chalkon<sup>38)</sup>, XXX, S. 25) dar.

Dieses gewannen wir (mit einem Schmelzpunkt von  $196 - 197^{\circ}$ ) durch Kondensation des schon beschriebenen 2-Hydroxy-4,6-dimethoxy-acetophenons (siehe S. 11) mit Isovanillin und führten es durch Oxydation mit alkali-

scher Wasserstoffperoxylösung in das Flavonol (XXX, S. 25) über.

Es schmolz wie das aus dem  $\alpha$ -Methoxy-chalkon erhaltene Produkt bei  $217 - 218^{\circ}$  und erwies sich durch Chromatographie und IR-Überlagerungsspektrum (Abb. 7) mit diesem völlig identisch.

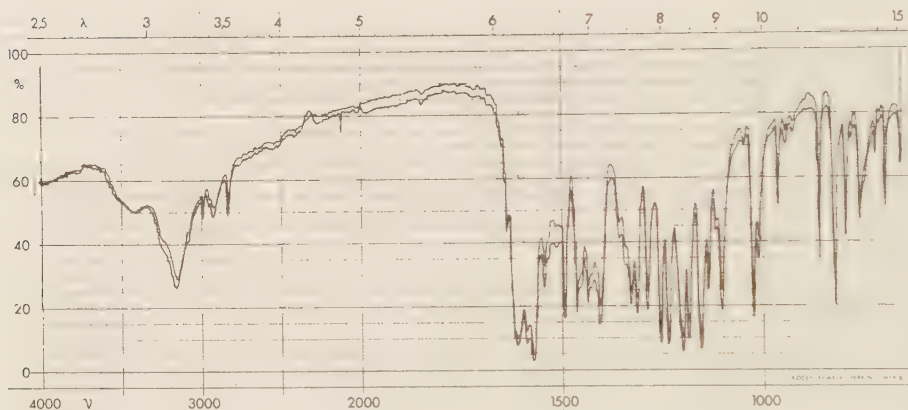


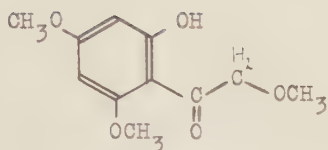
Abb. 7

IR-Überlagerungsspektrum  
der Flavonole XXXI aus Chalkon XXVIII  
und XXX (S. 25)

Somit konnte in drei Fällen gezeigt werden, daß  $\alpha$ -Methoxy-chalkone bei der AFO-Oxydation die gleichen 3-Hydroxy-flavone lieferten, wie sie aus in  $\alpha$ -Stellung unsubstituierten Chalkonen entstehen. Die Synthese von 3-Methoxy-flavonen dürfte aus diesem Grund nach dem obigen Schema ganz allgemein wenig Aussicht bieten.

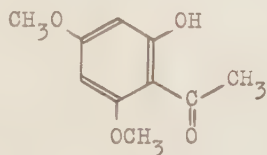
Zur Oxydation von  $\alpha$ -Methoxy-chalkonen nach ALGAR-FLYNN  
und OYAMADA

Schema zu III



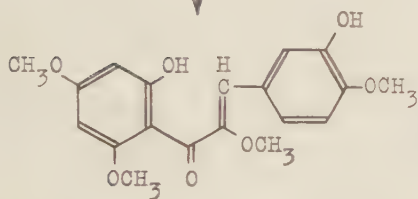
XXVII

2-Hydroxy- $\omega$ ,4,6-trimethoxy-  
acetophenon



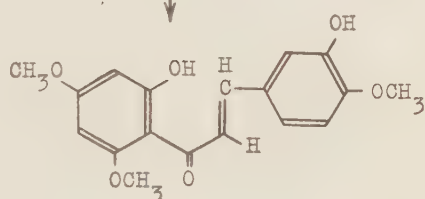
XXIX

2-Hydroxy-4,6-dimethoxy-  
acetophenon



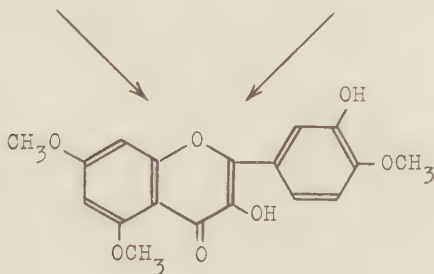
XXVIII

3,2'-Dihydroxy- $\alpha$ ,4,4',6'-tetramethoxy-  
chalkon



XXX

3,2'-Dihydroxy-4,4',6'-  
trimethoxy-chalkon



XXXI

3,3'-Dihydroxy-5,7,4'-  
trimethoxy-flavon

#### IV. Synthese des 3',6'-Dihydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavons

##### 1. Methode

Ein befriedigender Syntheseweg zur Darstellung natürlich vorkommender Flavonoide mit einer Hydrochinon-Struktur im Ring B ist nicht bekannt.

Aus diesem Grund wurde bereits vor einiger Zeit in unserem Arbeitskreis die Darstellung von Modellverbindungen mit p-chinoider Struktur im Ring B (p-Chinonyl-Chromone) in Angriff genommen.

In einer ersten Arbeit konnte KECKEISEN<sup>39)</sup> zeigen, daß sich die FRENY-Salz-<sup>51)</sup>Methode nach TEUBER<sup>52)53)</sup> als besonders selektives Verfahren zur p-Oxydation im Seitenphenyl eignete. Gegenüber der Persulfat-Methode hat sie den Vorzug, daß bei Vorliegen mehrerer Sauerstofffunktionen mit freier p-Stellung selektiv nur die Hydroxylgruppen angegriffen werden, die nicht mit einer benachbarten Carbonylgruppe cheliert sind. Nach dieser Methode gelang es beispielsweise Chalkone, Flavanone und Flavonole im Seitenphenyl zu den 3',6'-Dioxo-Verbindungen zu oxydieren und hieraus die entsprechenden Hydrochinone darzustellen. Im Falle des 4'-Methoxy-flavons wurde eine Molekülverbindung aus 1 Mol Chinon und 2 Mol nichtoxydiertem Flavon erhalten, aus der sich das gewünschte Hydrochinon durch Zugabe von Phenol abscheiden ließ.

Um auch die Reaktionsweise am Flavon mit einer Hydroxy- bzw. Alkoxy-Substitution im Ring A kennenzulernen, versuchten wir, zugleich als Modellreaktion zur Synthese des Oxayanin A, die Synthese des 3',6'-Dihydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavons.

## 2. 3',6'-Dioxo-5,7,4'-trimethoxy-flavon (XXXV, S. 32)

Als Ausgangsprodukt für die Oxydation mit FREMY'schem Radikal wählten wir das 3'-Hydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavon (XXXIV, S. 32), das nach OSTERMAYER<sup>38)</sup> auf folgende Weise zugänglich ist:

2-Hydroxy-4,6-dimethoxy-acetophenon (4,6-Dimethylphloracetophenon) wurde in Kalilauge mit Isovanillin kondensiert (siehe auch S. 23). Das dabei entstandene 3,2'-Dihydroxy-4,4',6'-trimethoxy-chalkon (XXXIII, S. 32) mit einem Schmelzpunkt von 196 - 197° konnten wir durch Oxydation mit Selendioxyd in siedendem Gärungsamylalkohol in das 5,7,4'-Trimethyluteolin (XXXIV, S. 32) überführen. Das Rohprodukt wurde aus dem Amylalkohol durch Ausfällen mit Petroläther gewonnen und anschließend aus Nitrobenzol und Methanol kristallisiert. Es schmolz dann bei 225 - 226°.

Zur Oxydation wurde dieses Flavon in einem Aceton-Methanol-Gemisch mit der wässrigen, kaliumhydrogen-phosphathaltigen Lösung des FREMY-Salzes versetzt. Nach einiger Zeit schieden sich aus der dunkelrot gefärbten Lösung in einer Ausbeute von etwa 70% die orangeroten Nadeln des Chinons ab. Sie schmolzen nach Kristallisation aus Aceton bei 233 - 234° unter Zersetzung. Die Abb. 8 zeigt das IR-Spektrum der Verbindung.

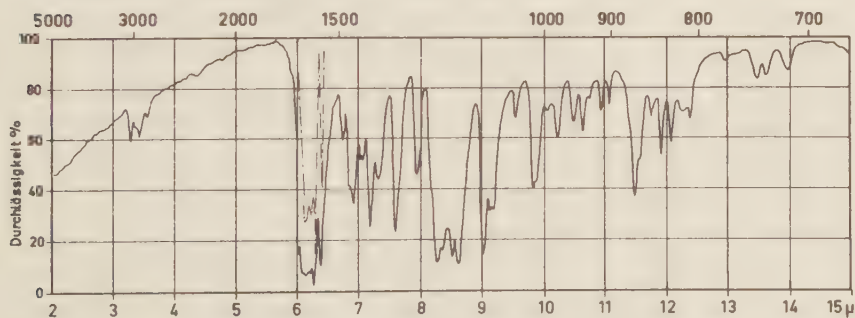


Abb. 8

IR-Spektrum von  
3',6'-Dioxo-5,7,4'-trimethoxy-flavon

### 3. 3',6'-Dihydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavon (XXXVI, S. 32)

Die Reduktion des so gewonnenen Chinons durch Erwärmen mit Ascorbinsäure oder schwefliger Säure führte in fast theoretischer Ausbeute zum entsprechenden Hydrochinon, dem bisher nicht beschriebenen 3',6'-Dihydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavon (XXXVI, S. 32; Schmelzpunkt 286 - 287°), dessen IR-Spektrum in Abb. 9 dargestellt ist. Sein Diacetat schmolz bei 190 - 191°.

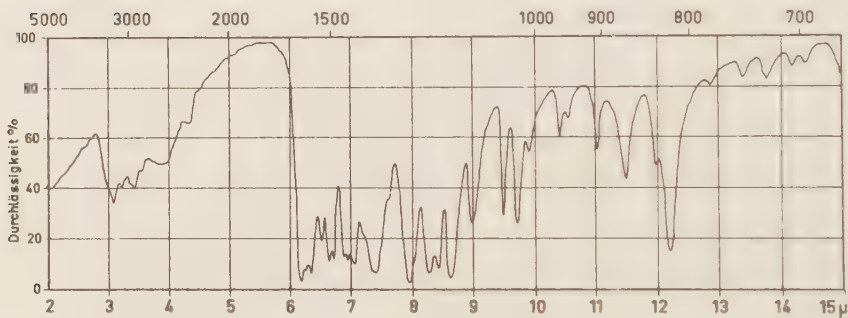


Abb. 9

IR-Spektrum von  
3',6'-Dihydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavon

Damit war die Einführung einer Hydroxylgruppe im Seitenphenyl auch bei einem im Ring A zweifach substituierten Flavon gelungen. Die von KECKEISEL<sup>30)</sup> beobachtete Bildung einer Molekülverbindung trat nicht ein. Gegenüber der Kaliumpersulfat-Methode nach ELBS<sup>27)28)29)30)</sup> verläuft die PREMÝ-Salz-Methode, wie auch diesmal wieder gezeigt werden konnte, mit wesentlich besseren Ausbeuten.

Die gelungene Darstellung des 3',6'-Dihydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavons ist insofern von Bedeutung, als nunmehr auch die Synthese des Oxyayanin A, ausgehend vom 5,3'-Dihydroxy-3,7,4'-trimethoxy-flavon möglich sein sollte.

#### 4. Beweis für die **Struktur** des 3',6'-Dihydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavons

Zum Beweis für den Ablauf der Reaktion führten wir das zuletzt gewonnene 3',6'-Dihydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavon (XXXVI, S. 32) in das Pentamethoxy- sowie das Pentahydroxy-flavon über und führten den Alkaliabbau des vollmethylierten Produktes durch.

Vollkommene Methylierung mit Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat in Aceton lieferte das noch nicht beschriebene 5,7,3',4',6'-Pentamethoxy-flavon (XXXVII, S. 32), das in weißen Nadeln kristallisierte und bei 219 - 220° schmolz.

Zur Darstellung des Flavongrundkörpers dieser Produkte führten wir eine totale Entmethylierung durch.

Die bekannte Methode mit Jodwasserstoff und Essigsäureanhydrid in der Hitze brachte kein befriedigendes Ergebnis. Das aus dem Reaktionsgemisch isolierte orangegelbe Produkt erwies sich bei der chromatographischen Prüfung als ein Gemisch aus fünf verschiedenen Stoffen, die sich wahrscheinlich in der Zahl und Stellung der enthaltenen Methylgruppen voneinander unterschieden. Eine Trennung durch Kristallisation gelang uns nicht, da sich die Zusammensetzung des Kristallisats aus verschiedenen Lösungsmitteln kaum änderte.

Wir versuchten daraufhin die Entmethylierung mit wasserfreiem Aluminiumchlorid in trockenem Benzol. Hierbei erhielten wir bei der Aufarbeitung ein Substanzgemisch aus drei Stoffen. Da vermutlich die Entmethylierung unvollständig war, wiederholten wir den Prozeß mit dem Gemisch über längere Zeit. Auch diesmal war keine Änderung in der Zusammensetzung eingetreten.

Schließlich gelang die Entalkylierung durch kurzzeitige Behandlung des Pentamethoxy-flavons in einer Aluminiumchlorid-Natriumchlorid-Schmelze bei ca. 220°. Nach Ab-

kühlen, Eis- und Salzsäurezusatz schied sich das Penta-hydroxy-flavon ab.

Ebenfalls totale Entmethylierung erfolgte durch fünf Mi-nuten langes Behandeln des Flavons in geschmolzenem Py-ridinhydrobromid. Die Schmelze wurde in Wasser aufgenom-men und einige Zeit erwärmt, worauf sich das Entmethylie-rungsprodukt bereits in kristalliner Form abschied.

Beide Methoden ergaben ein chromatographisch einheitliches Produkt, das aus verdünntem Methanol mit 1 Mol Wasser kri-stallisierte. Beim Erhitzen im Schmelzpunktsröhrchen be-obachtet man bei 320° eine Braunfärbung und bei weiterer Steigerung der Temperatur bis 355 - 360° schließlich voll-ständige Zersetzung.

Wegen der möglicherweise eingetretenen Isomerisierung<sup>54)55)56)</sup> methylierten wir eine Probe des erhaltenen Pentahydroxy-flavons (XXXVIII, S. 32) erneut mit Dimethylsulfat. Das dabei erhaltene Produkt zeigte mit dem ursprünglichen Pentamethoxy-flavon (XXXVII, S. 32) Übereinstimmung in Schmelz- und Mischschmelzpunkt (21) - 218°), sowie im chromatographischen Verhalten. Damit ist eine Isomerisierung, wie sie beispiels-weise bei der Demethylierung von 2',4',6'- und 2',3',6'-Tri-methoxy-flavon<sup>55)56)</sup> mit Jodwasserstoff beobachtet wurde, ausgeschlossen.

Das 5,7,3',4',6'-Pentaacetoxy-flavon, nach der Acetan-hydrid-Natriumacetat-Methode dargestellt, kristallisierte in farblosen Plättchen und schmolz bei 177 - 179°.

Einen endgültigen Beweis für die durch die Oxydation und Reduktion im Seitenphenyl des Flavons entstandene 3',4',6'-Substitution sollte der Alkaliabbau des vollmethylierten Produktes liefern.

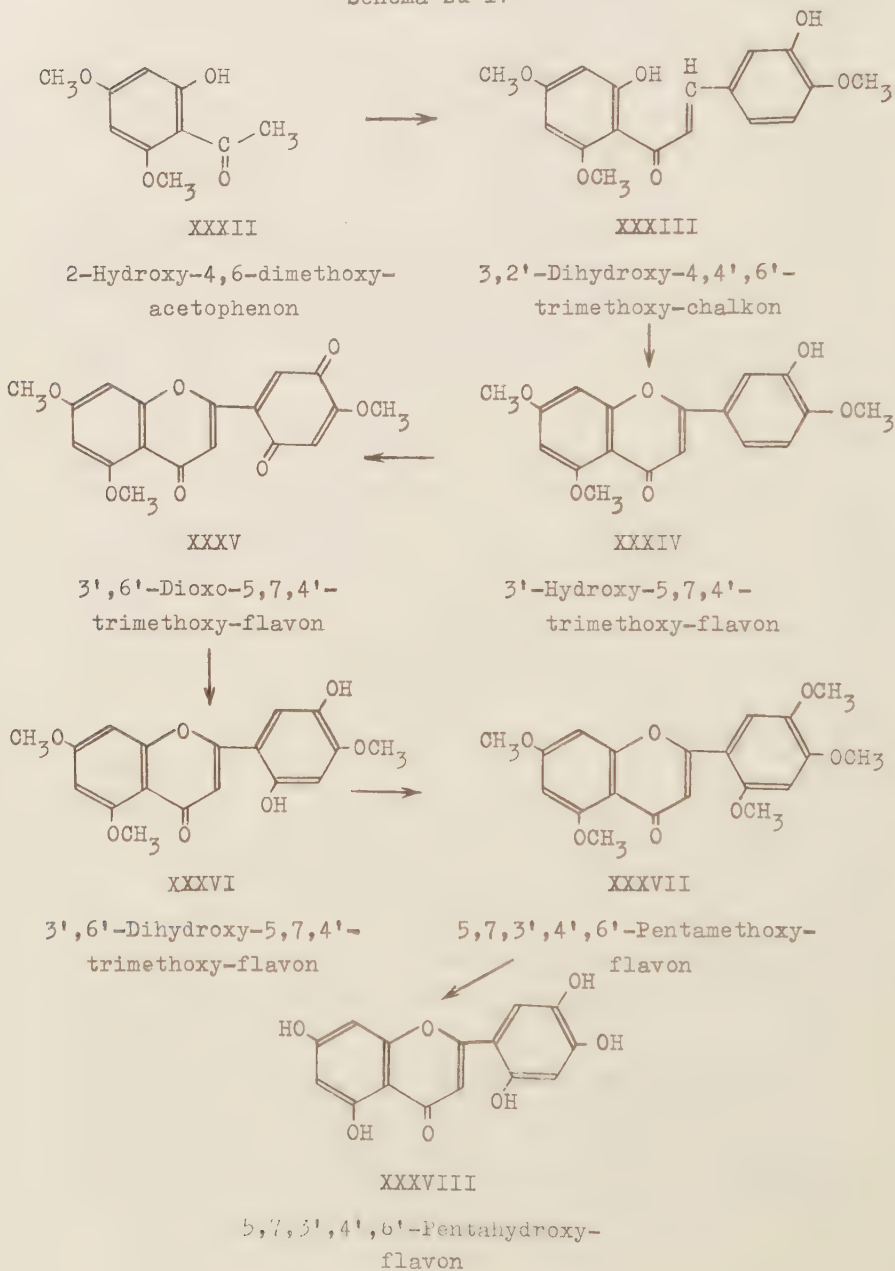
Ob die Spaltung des Flavonmoleküls hierbei zwischen C 2 und C 3 oder zwischen C 3 und C 4 stattfindet, hängt so-wohl von den Bedingungen des Abbaus, wie auch von der Substitution des Flavons ab. Bei der vorliegenden Verbin-

dung war in Analogie zu der Arbeit von KING, KING und STOKES<sup>57)</sup> über den Abbau von methyliertem Oxyayanin A die Bildung von Asarylsäure (2,4,5-Trimethoxy-benzoesäure) zu erwarten. Diese Annahme traf zu. Nach Kochen des Flavons in alkoholischer Kalilauge konnte Asarylsäure vom Schmelzpunkt 143° erhalten werden.

Als Vergleichssubstanz synthetisierten wir die Säure aus Oxyhydrochinon<sup>58)</sup> durch Kochen mit Natriumbicarbonat im Kohlendioxidstrom<sup>59)</sup> und anschließender Methylierung der dabei entstandenen Oxyhydrochinon-carbonsäure. Sie schmolz bei 143 - 144° und stimmte chromatographisch mit dem Abbauprodukt überein. Der Mischschmelzpunkt aus beiden blieb ohne Depression.

Synthese des 3',6'-Dihydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavons

Schema zu IV



## C. Experimenteller Teil

### I. Chromatographische Untersuchungen

Bei allen Arbeiten führten wir chromatographische Untersuchungen durch, die bei der schnellen Beurteilung und Kontrolle von Reaktionsabläufen wertvolle Dienste leisteten. Die Chromatographie ließ sich außerdem zur Prüfung auf Reinheit vieler Stoffe heranziehen.

Als geeignete Methode für unsere Zwecke erwies sich die Chromatographie an Kieselgel-G-Platten mit Benzol-Pyridin-Ameisensäure (36:9:5) als Laufmittel. Bei einer relativ kurzen Laufzeit (30 - 45 Minuten bei Zimmertemperatur, Laufhöhe ca. 10 cm) erzielt man hierbei eine zufriedenstellende Auftrennung der Flavonoidverbindungen. Wenn erforderlich, wurde als Anfärbe-Reagens Kalilauge oder Bleiacetatlösung verwendet.

$R_f$ -Werte und Farben

| Substanz                                                                 | $R_f$ -Werte *) | Farben     |               |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------|---------------|
|                                                                          |                 | Tageslicht | UV-Licht      |
| 2',3-Dihydroxy- $\alpha$ ,4,4',5',6'-pentamethoxy-chalkon (VI)           | 0.62            | gelb       | grau          |
|                                                                          | 0.77            | gelb       | grau          |
| 3,3'-Dihydroxy-5,6,7,4'-tetramethoxy-flavon (VII)                        | 0.5             | grau-braun | gelb          |
| 2'-Hydroxy- $\alpha$ ,4,4',5',6'-pentamethoxy-3-benzyloxy-chalkon (VIII) | 0.78            | gelb       | grau          |
|                                                                          | 0.85            | gelb       | grau          |
| 2'-Hydroxy-4,4',5',6'-tetramethoxy-3-benzyloxy-chalkon (XIII)            | 0.9             | gelb       | dunkel        |
| 3-Hydroxy-5,6,7,4'-tetramethoxy-3'-benzyloxy-flavon (IX = XIV)           | 0.55            | grau-braun | gelb          |
| 3,5,6,7,4'-Pentamethoxy-3'-benzyloxy-flavon (XV)                         | 0.75            | -          | gelblich-weiß |

\*) Mittelwerte

| Substanz                                                             | R <sub>f</sub> -Werte *) | Farben           |              |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------|--------------|
|                                                                      |                          | Tageslicht       | UV-Licht     |
| 3'-Hydroxy-3,5,6,7,4'-pentamethoxy-flavon (XVI)                      | 0.55                     | schwach gelblich | dunkelblau   |
| 5,3'-Dihydroxy-3,6,7,4'-tetramethoxy-flavon (Casticin, XVII)         | 0.58                     | gelb-braun       | dunkel       |
| 3,6,7,4'-Tetramethoxy-5,3'-diacetoxy-flavon (Casticin-5,3'-diacetat) | 0.71                     | -                | hellblau     |
| 2'-Hydroxy-3,4',5',6'-tetramethoxy-4-benzyloxy-chalkon (XX)          | 0.82                     | gelb             | dunkel       |
| 3-Hydroxy-5,6,7,3'-tetramethoxy-4'-benzyloxy-flavon (XXI)            | 0.47                     | grau-braun       | gelb         |
| 3,5,6,7,3'-Pentamethoxy-4-benzyloxy-flavon (XXII)                    | 0.80                     | -                | gelb-weiß    |
| 4'-Hydroxy-3,5,6,7,3'-pentamethoxy-flavon (XXIII)                    | 0.55                     | schwach gelblich | fahl-gelb    |
| 5,4'-Dihydroxy-3,6,7,3'-tetramethoxy-flavon (XXIV)                   | 0.58                     | grau-braun       | dunkel       |
| 3,6,7,3'-Tetramethoxy-5,4'-diacetoxy-flavon                          | 0.85                     | -                | blau         |
| Polycladin                                                           | 0.65                     | gelblich         | dunkel       |
| Monomethyl-polycladin                                                | 0.78                     | dunkelgelb       | dunkel       |
| 3,5,6,7,3',4'-Hexamethoxy-flavon (Hexamethyl-quercetagetin, XXV)     | 0.67                     | -                | hellblau     |
| 5-Hydroxy-3,6,7,3',4'-pentamethoxy-flavon (Artemitin, XXVI)          | 0.71                     | grau-braun       | dunkel       |
| 2,3'-Dihydroxy- $\alpha$ ,4,4',6'-tetramethoxy-chalkon (XXVIII)      | 0.64                     | gelb             | dunkel-braun |
| 3,2'-Dihydroxy-4,4',6'-trimethoxy-chalkon (XXX)                      | 0.7                      | gelb             | dunkel       |
| 3,3'-Dihydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavon (XXXI)                       | 0.3                      | grau-braun       | gelb         |

\*) Mittelwerte

| Substanz                                         | $R_f$ -Werte *) | Farben           |                |
|--------------------------------------------------|-----------------|------------------|----------------|
|                                                  |                 | Tageslicht       | UV-Licht       |
| 3'-Hydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavon (XXXIV)      | 0.42            | -                | dunkel         |
| 3',6'-Dioxo-5,7,4'-trimethoxy-flavon (XXXV)      | 0.12            | schwach gelblich | dunkel         |
| 3',6'-Dihydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavon (XXXVI) | 0.29            | schwach gelblich | braun          |
| 5,7,3',4',6'-Pentamethoxy-flavon (XXXVII)        | 0.67            | -                | leuchtend gelb |
| 5,7,3',4',6'-Pentahydroxy-flavon (XXXVIII)       | 0.1             | bräunlich gelb   | braun          |

## II. Physikalisch-chemische Untersuchungen

Ein Teil der mikroanalytischen Bestimmungen wurde von Frau BALOGH-BATTA, Technische Universität Budapest, durchgeführt. Die übrigen Bestimmungen erfolgten im Mikroanalytischen Laboratorium A. BERNHARDT, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim/Ruhr.

Die Infrarotspektren wurden im Institut für Organische Chemie der Universität München mit dem Perkin-Elmer-Infrarotspektrophotometer Nr. 224 bzw. mit dem Infrarotspektrophotometer der Ernst Leitz G.m.b.H., Wetzlar, in Kaliumbromid gemessen.

Die Ultravioletspektren bestimmten wir mit dem Zeiss-Opton Spektrophotometer PMQ 2 in Methanol p.a.

Die genau gewogenen Substanzen (1 - 2 mg) wurden in 100 ml gelöst und die Extinktion in Quarzküvetten bei einer Schichtdicke von 1 cm gemessen. Die Maxima sind in  $\log \epsilon$  angegeben.

Die Schmelzpunktbestimmungen erfolgten nach der Kapillarröhrchen-Methode in der Apparatur nach Dr. TOTTOLI (Fa. Büchi, Flawil, Schweiz). Alle Werte sind unkorrigiert.

\*) Mittelwerte

### III. Synthese und Strukturbeweis des Casticins

#### 1. ALGAR-FLYNN-OYAMADA-Oxydation von $\alpha$ -Methoxy-chalkonen

a) 3,2'-Dihydroxy- $\alpha$ ,4,4',5',6'-pentamethoxy-chalkon  
(VI, S. 10)

2,4,6-Trihydroxy- $\omega$ -methoxy-acetophenon (II, S. 10)

In eine gut gekühlte Mischung von 82.5 g getrocknetem Phloroglucin, 93 g Methoxy-acetonitril in 400 ml wasserfreiem Äther wurde nach Zusatz von 20 g Zinkchlorid, das durch Schmelzen entwässert worden war, etwa 2 Stunden lang ein starker Strom von trockenem Salzsäuregas eingeleitet. Nachdem das Gemisch etwa 20 Stunden in Eis gestanden hatte, leiteten wir nochmals zur Sättigung Salzsäuregas ein, um es dann abermals für mehrere Tage in Eis stehen zu lassen. Das abgeschiedene salzsaure Imin wurde vom Äther abgetrennt und durch 5-stündiges Kochen mit etwa 4 l Wasser zersetzt. Nach Zusatz von 15 g Aktivkohle wurde noch einige Minuten im Sieden gehalten und schließlich filtriert. Aus der abgekühlten Lösung wurden 105 g kristallines Rohprodukt gewonnen. Berechnet als  $C_9H_{10}O_5 \cdot 1 H_2O$ , entspricht dies 75% d.Th. Nach dem Umkristallisieren aus verdünntem Methanol schmolz die wasserfreie Substanz (Ausbeute 90 g) bei  $190 - 192^\circ$  (Literatur-Schmelzpunkt  $192^\circ 60$ ).

2-Hydroxy- $\omega$ ,4,6-trimethoxy-acetophenon (III, S.10)

20 g getrocknetes 2,4,6-Trinydroxy- $\omega$ -methoxy-acetophenon wurden in etwa 500 ml wasserfreiem Aceton gelöst und nach Zusatz von 60 g Kaliumcarbonat mit 28 g Dimethylsulfat 12 Stunden lang gekocht. Nach Entfernen der anorganischen Salze und Einengen der Aceton-Lösung konnte durch Verdünnen mit Wasser und Kühlstellen das weiße Reaktionsprodukt abgeschieden werden. Die Rohausbeute betrug 18.5 g = 81% d.Th. Der Schmelzpunkt lag nach Kristallisation aus Methanol sowie aus Wasser bei  $102 - 103^\circ$  (Literatur-Schmelzpunkt  $102 - 104^\circ 61$ ).

2,5-Dihydroxy- $\omega$ ,4,6-trimethoxy-acetophenon (IV, S.10)

Eine durch Erwärmen hergestellte Lösung von 18 g 2-Hydroxy- $\omega$ ,4,6-trimethoxy-acetophenon in 470 ml 5%iger Natronlauge wurde auf 15° abgekühlt. Im Verlaufe von mehreren Stunden ließen wir während ständigem Rühren die Lösung von 22 g Kaliumpersulfat in 425 ml Wasser zutropfen und sorgten für die Einhaltung dieser Temperatur. Nach etwa 20 Stunden wurde die Lösung mit Salzsäure neutralisiert und dadurch das unveränderte Ausgangsprodukt zur Abscheidung gebracht. Das Filtrat wurde, nach Zusatz von 3 g Natriumsulfit, zum Zweck der Hydrolyse mit 80 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und 25 Minuten auf dem Dampfbad erhitzt. Durch Extraktion mit Äther (12mal mit je 250 ml) wurde das Oxydationsprodukt abgetrennt und durch Einengen der gewaschenen und getrockneten Ätherlösung im Vakuum als gelbe, kristalline Masse gewonnen. Umkristallisieren aus Wasser lieferte 4.8 g = 25% d.Th. vom Schmelzpunkt 133 - 136° (Literatur-Schmelzpunkt 135 - 136° <sup>26)</sup>).

2-Hydroxy- $\omega$ ,4,5,6-tetramethoxy-acetophenon (V, S.10)

Eine Lösung von 4.8 g 2,5-Dihydroxy- $\omega$ ,4,6,-trimethoxy-acetophenon in 200 ml getrocknetem Aceton wurde nach Zusatz von 10 g Kaliumcarbonat mit 2.75 g Dimethylsulfat 12 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß gekocht. Nach Abtrennen der anorganischen Salze und Entfernen des Acetons im Vakuum verblieb ein öliger Rückstand, der durch mehrstündiges Kühlstellen zur Kristallisation kam. Diese kristalline Masse wurde aus etwa 300 ml Wasser umkristallisiert. Wir erhielten dadurch 2.1 g (= 41% d.Th.) mit einem Schmelzpunkt von 65 - 68°. Den von ROW und SESHADRI<sup>26)</sup> angegebenen Schmelzpunkt von 77 - 78° erreichten wir durch mehrmaliges Umkristallisieren.

3,2'-Dihydroxy- $\alpha$ ,4,4',5',6'-pentamethoxy-chalkon  
(VI, S. 10)

2 g 2-Hydroxy- $\omega$ ,4,5,6-tetramethoxy-acetophenon wurden in 5 ml Äthanol aufgeschwemmt und 30 ml 60%ige Kalilauge zugesetzt. Nach Zusatz von 2.4 g Isovanillin und weiteren 8 ml 60%iger Kalilauge wurde das zweiphasige Gemisch 12 Stunden geschüttelt. Im Scheidetrichter trennten wir die fast farblose überschüssige Lauge von der schmierigen, orangegelben Oberphase ab und brachten diese durch Verdünnen mit Eiswasser in Lösung. Unter guter Eiskühlung wurde dann mit verdünnter Salzsäure angesäuert, wodurch eine orangegelbe Substanz in Form einer schmierigen Masse zur Ausscheidung kam. Diese erstarrte durch Kühlstellen über Nacht und konnte nach Absaugen aus Aceton-Wasser umkristallisiert werden. Ausbeute 2.5 g = 82% d.Th.

Nach zweimaligem Umkristallisieren lag der Schmelzpunkt des gelben Kristallisats bei  $103 - 112^{\circ}$ . Er sank jedoch durch weiteres Kristallisieren immer tiefer und lag schließlich nach sechsmaliger Kristallisation bei  $93 - 106^{\circ}$ . Die methanolische Lösung ergab mit Eisen-III-chloridlösung eine dunkelgelbe Färbung.

UV-Spektrum in Methanol p.a.:

$$\lambda_{\max \text{ I}} = 265 \text{ m}\mu \quad (\log \epsilon = 4.05)$$

$$\lambda_{\max \text{ II}} = 340 \text{ m}\mu \quad (\log \epsilon = 4.05)$$



ber.: C 61.53    H 5.68    5 OCH<sub>3</sub> 39.75

gef.: C 61.38    H 5.47    OCH<sub>3</sub> 39.52

### AFO-Oxydation

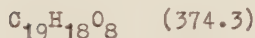
1 g 3,2'-Dihydroxy- $\alpha$ ,4,4',5',6'-pentamethoxy-chalkon (VI, S. 10) wurde in 50 ml 5%iger Natronlauge gelöst. Die Lösung wurde gut gekühlt und mit 5 ml 16%iger Wasserstoffperoxydlösung versetzt. Nach 12stündigem Stehen im Kühlschrank wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Dadurch schied sich die Substanz als gelbe, zähe Masse ab, die nach mehrstündigem Stehen erstarrte. Das Rohprodukt (0.5 g) kristallisierte aus Aceton-Wasser in Form hellgelber Säulen vom Schmelzpunkt 151 - 153°. Ausbeute 0.3 g = 31% d.Th.

Mit wasserfreier Eisen-III-chloridlösung ergab die methanolische Lösung eine olivgrüne Färbung. Deshalb und wegen der intensiven Gelbfluoreszenz im UV-Licht, sowie des UV-Absorptionsspektrums und der Analysenergebnisse, identifizierten wir es als 3,3'-Dihydroxy-5,6,7,4'-tetramethoxy-flavon (VII, S. 10) und nicht als das erwartete 3'-Hydroxy-3,5,6,7,4'-pentamethoxy-flavon.

UV-Spektrum in Methanol p.a.:

$$\lambda_{\max \text{ I}} = 254 \text{ m}\mu \quad (\log \epsilon = 4.34)$$

$$\lambda_{\max \text{ II}} = 360 \text{ m}\mu \quad (\log \epsilon = 4.34)$$



ber.: C 60.97    H 4.85    4 OCH<sub>3</sub>    33.16

gef.: C 61.03    H 4.72    OCH<sub>3</sub>    33.18

### b) 2'-Hydroxy- $\alpha$ ,4,4',5',6'-pentamethoxy-3-benzyloxy-chalkon (VIII, S. 10)

#### Isovanillin-benzyläther

20 g Isovanillin wurden in 250 ml absolutem Äthanol gelöst. Der Lösung wurden 40 g frisch geglühtem Kaliumcarbonat, 18.5 g Benzylchlorid und 1 g Kaliumjodid zugesetzt. Unter Feuchtigkeitsausschluß wurde

das Ganze 15 Stunden gekocht. Nach Abtrennung der anorganischen Salze wurde das Äthanol unter vermindertem Druck entfernt. Es blieb eine sirupähnliche Masse zurück, die in heißem Methanol gelöst wurde. Beim Abkühlen schied die Lösung den Benzyläther in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt  $62.5 - 63.5^{\circ}$  ab (Literaturschmelzpunkt  $63.5^{\circ}$  <sup>62</sup>). Ausbeute 27 g = 85% d. Th.

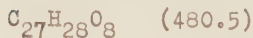
2'-Hydroxy- $\alpha$ ,4,4',5',6'-pentamethoxy-3-benzyl-oxy-chalkon (VIII, S. 10)

1.4 g 2-Hydroxy- $\omega$ ,4,5,6-tetramethoxy-acetophenon wurden in 3.5 ml Äthanol aufgeschwemmt. Hierauf setzten wir langsam und unter Kühlung 20 ml 60%ige Kalilauge, dann 2.6 g Isovanillin-benzyläther und nochmals 8 ml Kalilauge zu.

Das Ganze wurde wieder 12 Stunden geschüttelt, hierauf die Oberphase abgetrennt und mit Eiswasser verdünnt. Ansäuern mit Salzsäure ergab einen gelben Niederschlag, der nach Absaugen aus verdünntem Methanol umkristallisiert wurde. Dabei schied sich zunächst eine braune, zähe Masse ab, während nach deren Abtrennung feine, gelbe Nadeln auskristallisierten: 1.9 g (= 72% d.Th.) vom Schmelzpunkt  $62 - 85^{\circ}$ . Nach wiederholter Kristallisation aus Äthanol lag der Schmelzpunkt schließlich bei  $58 - 63^{\circ}$ . Mit Eisen-III-chloridlösung entstand eine gelbbraune Farbe.

UV-Spektrum in Methanol p.a.:

$$\lambda_{\max} = 342 \text{ m}\mu \quad (\log \epsilon = 4.32)$$



ber.: C 67.49 H 5.87

gef.: C 67.06 H 5.80

### AFO-Oxydation

Einer siedenden Lösung von 0.5 g 2'-Hydroxy- $\alpha$ ,4,4',5',6'-pentamethoxy-3-benzyloxy-chalkon in 100 ml Äthanol wurden langsam 0.5 g gepulvertes Natriumperoxyd zugesetzt. Nach 10 Minuten wurde mit Eis versetzt und angesäuert. Das Rohprodukt schied sich durch mehrtägiges Stehen im Kühlschrank ab. Umkristallisieren in Methanol-Wasser und anschließende Kristallisation aus Ligroin lieferte 50 mg hellgelbe Plättchen, die bei 142 - 143° schmolzen. Die Eisen-III-chlorid-Reaktion ergab eine olivbraune Färbung. Beim Vergleich mit dem später (siehe S. 44) dargestellten 3-Hydroxy-5,6,7,4'-tetramethoxy-3'-benzyloxy-flavon zeigte sich in jeder Hinsicht (Mischschmelzpunkt, IR-Überlagerungsspektrum, Abb. 1, S. 9) Übereinstimmung.

## 2. Synthese des Casticins

### Phloracetophenon

230 g bei 120° getrocknetes Phloroglucin wurden in ca. 900 ml wasserfreiem Äther mit 46 g Zinkchlorid (durch Schmelzen entwässert) und 192 ml Acetonitril versetzt. Während ständigem Rühren und Kühlen in einer Kältemischung wurde 3 Stunden lang trockenes Salzsäuregas eingeleitet. Mit einem Kalziumchloridrohr verschlossen, blieb das Ganze für 24 Stunden in Eis stehen. Wir leiteten hierauf abermals 3 Stunden lang Salzsäuregas ein und verwahrten dann das Gemisch nochmals 3 Tage im Eis. Das abgeschiedene gelborange gefärbte Iminhydrochlorid wurde vom Äther abgetrennt und zweimal mit frischem Äther gewaschen. Seine Zersetzung zum Keton erfolgte durch zweistündiges Kochen mit etwa 12 l Wasser. Nach Zusatz von Aktivkohle und Filtration schied sich aus der erkaltenden Lösung das Phloracetophenon in gelben Kristallen ab. Die Ausbeute an getrockneter Substanz (bei 120°) betrug 258 g = 84% d.Th. Schmelzpunkt 217 - 218° (Literaturschmelzpunkt 218 - 219° 42).

2-Hydroxy-4,6-dimethoxy-acetophenon (4,6-Dimethylphlor-acetophenon (X, S. 15)

95 g Phloracetophenon wurden in einer Mischung aus 340 ml wasserfreiem Aceton und 1070 ml über Natrium getrocknetem Benzol gelöst. Nach Zusatz von 400 g ge-glühtem Kaliumcarbonat und 220 g Dimethylsulfat wurde die Mischung unter Rühren 12 Stunden am Rückflußkühler ge-kocht. Hierauf entfernten wir die anorganischen Salze durch Filtration und wuschen dreimal mit je 50 ml wasser-freiem Benzol nach. Das Dimethylprodukt gewannen wir aus der organischen Phase, nachdem wir sie dreimal mit je 250 ml Wasser ausgeschüttelt hatten, durch Extraktion mit neunmal 500 ml 5%iger Natronlauge. Hieraus schied es sich beim Ansäuern mit 12%iger Salzsäure in fast farblosen Kristallen ab. 100 g Rohprodukt (=90% d.Th.) vom Schmelz-punkt  $79 - 80^{\circ}$  lieferten nach Kristallisation aus ver-dünntem Alkohol 80 g 2-Hydroxy-4,6-dimethoxy-acetophenon (72% d.Th.) vom Schmelzpunkt  $80 - 81^{\circ}$  (Literatur-Schmelz-punkt  $82 - 83^{\circ}$  43), sowie  $81 - 82^{\circ}$  63).

2,5-Dihydroxy-4,6-dimethoxy-acetophenon (XI, S. 15)

30 g 2-Hydroxy-4,6-dimethoxy-acetophenon wurden in einer Lösung von 40 g Natriumhydroxyd in 400 ml Wasser unter Erwärmen gelöst. Wir kühlten hierauf auf  $15^{\circ}$  ab und ließen nun während ständigem Rühren, unberücksichtigt der inzwischen erneut abgeschiedenen Substanz, im Ver-laufe mehrerer Stunden die Lösung von 44 g Kaliumpersul-fat in 850 ml Wasser zutropfen. Durch Kühlung in einem fließenden Wasserbad hielten wir während dieser Zeit die Temperatur auf etwa  $15^{\circ}$ . Nach 24-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde die dunkelbraune Lösung mit Salz-säure bis zur eben sauren Reaktion versetzt und dadurch das nicht oxydierte Ausgangsprodukt abgeschieden. Das Filtrat wurde mit 10 g Natriumsulfit und 6 g Aktivkohle behandelt. Nach erneuter Filtration erfolgte die Hydrolyse des Schwefelsäureesters durch Zusatz von 300 ml konzen-

trierter Salzsäure und halbstündiges Erhitzen am Dampfbad. Die schnell abgekühlte Lösung schied 12 g Oxydationsprodukt als gelbbraunes Kristallisat ab. Durch viermalige Extraktion der Lösung mit Äther wurden, nach Waschen der Ätherphase mit Wasser und Einengen, weitere 6 g gewonnen. Einmalige Kristallisation der Gesamtmenge aus Methanol lieferte 11 g (= 34% d.Th.) 2,5-Dihydroxy-4,6-dimethoxyacetophenon vom Schmelzpunkt 161 - 163° (Literatur-Schmelzpunkt 164 - 165° <sup>43)</sup> bzw. 162 - 163° <sup>64)</sup>).

2-Hydroxy-4,5,6-trimethoxy-acetophenon (XII, S. 15)

11 g 2,5-Dihydroxy-4,6-dimethoxy-acetophenon wurden in einer Mischung von 50 ml getrocknetem Aceton und 400 ml wasserfreiem Benzol gelöst und nach Zusatz von 30 g geglühtem Kaliumcarbonat mit 11 ml Dimethylsulfat 15 Stunden lang gekocht. Danach wurde heiß abgesaugt und mit heißem Benzol nachgewaschen. Da chromatographisch kein unmethyliertes Produkt nachweisbar war, schüttelten wir die Lösung, ohne vorherige Extraktion mit Natriumcarbonatlösung, direkt fünfmal mit 150 ml 10%iger Natronlauge aus. Während guter Eiskühlung säuerten wir anschließend langsam mit Salzsäure an. Das als gelbbraunes Öl abgeschiedene Methylprodukt nahmen wir wieder in Äther auf, trennten die wässrige Phase ab und entfernten den Äther nach dem Trocknen mit Natriumsulfat unter vermindertem Druck. Es blieben 9.5 g (= 80% d.Th.) 2-Hydroxy-4,5,6-trimethoxy-acetophenon als gelbes Öl zurück. Die braun-violette Färbung mit alkoholischer Eisen-III-chloridlösung stimmte mit den Literaturangaben <sup>43)</sup> überein.

2'-Hydroxy-4,4',5',6'-tetramethoxy-3-benzyloxy-chalkon (XIII, S. 15)

11.6 g 2-Hydroxy-4,5,6-trimethoxy-acetophenon und 18.6 g Isovanillin-benzyläther wurden in 100 ml Äthanol aufgeschwemmt. Nach langsamen Zusatz von 140 ml 60%iger Kalilauge wurde die Mischung 12 Stunden geschüttelt. Die dunkelrot gefärbte Äthanolphase wurde im Scheidetrichter von

der farblosen Lauge abgetrennt und mit Eis versetzt, bis das Chalkon eben noch in Lösung blieb. Nach kurzem Rühren im Eisbad kam das Ganze durch Chalkonabscheidung zum Erstarren, worauf durch erneuten Äthanolzusatz wieder ein rührfähiger Brei hergestellt wurde. Dieser wurde schließlich langsam mit ca. 20%iger Salzsäure angesäuert. Das auf diese Weise abgeschiedene Produkt war fest und konnte abgesaugt werden. Es wurde mit 5%iger Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Das Rohprodukt (23.0 g = 99% d.Th.) wurde in 250 ml Aceton gelöst, nach Filtrieren mit 70 ml Methanol versetzt und so das 2'-Hydroxy-4,4',5',6'-tetramethoxy-3-benzyloxy-chalkon in Form orangeroter Kristalle abgeschieden. Ausbeute 18.0 g = 78% d.Th. Schmelzpunkt 118 - 119°.

UV-Spektrum in Methanol p.a.:

$$\lambda_{\max} = 374 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 4.39)$$



ber.: C 69.32    H 5.82    4 OCH<sub>3</sub>    27.55

gef.: C 69.35    H 5.86    OCH<sub>3</sub>    28.03

3-Hydroxy-5,6,7,4'-tetramethoxy-3'-benzyloxy-flavon  
(XIV, S. 15)

Eine siedende Lösung von 1.0 g 2'-Hydroxy-4,4',5',6'-tetramethoxy-3-benzyloxy-chalkon in 100 ml Äthanol wurde mit 1.0 g pulverisiertem Natriumperoxyd versetzt und das Gemisch 5 Minuten im Sieden gehalten. Nach Zusatz von ca. 100 g Eis wurde mit Salzsäure angesäuert, zweimal mit je 50 ml Benzol extrahiert und die Benzollösung wieder mit 5%iger Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt. Das nach Einengen der Benzollösung zurückbleibende Produkt wurde noch durch Säulenchromatographie an Magnesol<sup>\*)</sup> gereinigt. Hierbei konnten die Nebenprodukte durch Eluieren mit reinem

---

<sup>\*)</sup> Magnesol pract., 100-200 mesh, Serva Entwicklungslabor, Heidelberg

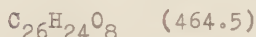
Aceton entfernt werden, während anschließend das Flavonol mit Aceton-Eisessig (49:1) eluiert wurde. Es schied sich durch Zusatz der gleichen Menge Wasser aus dieser Lösung in Form gelber Kristalle ab. Aus Methanol oder Ligroin kristallisierte es in (gelben) Säulen bzw. Platten. Ausbeute 0.1 g = 10% d.Th. Schmelzpunkt 142 - 143°.

Die methanolische Lösung färbte sich nach Zusatz von Eisen-III-chlorid grünbraun.

UV-Spektrum in Methanol p.a.:

$$\lambda_{\max \text{ I}} = 254 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 4.36)$$

$$\lambda_{\max \text{ II}} = 358 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 4.38)$$



ber.: C 67.25 H 5.21 4 OCH<sub>3</sub> 26.73

gef.: C 67.40 H 5.29 OCH<sub>3</sub> 27.94

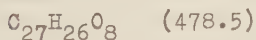
3,5,6,7,4'-Pentamethoxy-3'-benzyloxy-flavon (XV, S. 15)

1.6 g 3-Hydroxy-5,6,7,4'-tetramethoxy-3'-benzyloxy-flavon wurden nach der üblichen Methode mit 0.7 g Dimethylsulfat und 6 g frisch geglühtem Kaliumcarbonat in 150 ml trockenem Aceton methyliert. Nach 12 Stunden wurde von den anorganischen Salzen abfiltriert und das Aceton entfernt. Die zurückbleibende zähe Masse wurde zur Zerstörung von überschüssigem Dimethylsulfat einige Zeit mit 50 ml 3%iger Natronlauge behandelt. Nach Abgießen der Lauge wurde das Methylprodukt aus Äthanol umkristallisiert, woraus es sich in Form farbloser Prismen abschied. Ausbeute 1.37 g = 83% d.Th. Schmelzpunkt 120.5 - 121.5°.

UV-Spektrum in Methanol p.a.:

$$\lambda_{\max \text{ I}} = 240 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 4.34)$$

$$\lambda_{\max \text{ II}} = 333 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 4.38)$$



ber.: C 67.77 H 5.48 5 OCH<sub>3</sub> 32.43

gef.: C 67.71 H 5.28 OCH<sub>3</sub> 34.61

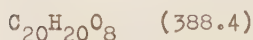
3'-Hydroxy-3,5,6,7,4'-pentamethoxy-flavon (XVI, S. 15)

1.3 g 3,5,6,7,4'-Pentamethoxy-3'-benzyloxy-flavon wurden in 150 ml Äthanol gelöst und der katalytischen Hydrierung mit 0.2 g 10%iger Palladiumkohle unterworfen (Zimmertemperatur). Nach einer Stunde wurde vom Katalysator abfiltriert, der Alkohol und das Toluol unter vermindertem Druck entfernt und die zurückbleibende Masse (1.05 g = 100% d.Th.) aus Methanol kristallisiert. Es schieden sich farblose Platten vom Schmelzpunkt 182.5 - 183.5° ab. Ausbeute 0.93 g = 89% d.Th.

UV-Spektrum in Methanol p.a.:

$$\lambda_{\max \text{ I}} = 252 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 4.35)$$

$$\lambda_{\max \text{ II}} = 335 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 4.37)$$



ber.: C 61.85 H 5.19 OCH<sub>3</sub> 39.95

gef.: C 61.84 H 5.06 OCH<sub>3</sub> 39.82

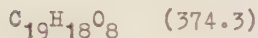
5,3'-Dihydroxy-3,6,7,4'-tetramethoxy-flavon (Casticin, XVII, S. 15)

6.0 g wasserfreies Aluminiumchlorid wurden in 30 ml absolutem Äther gelöst und 0.3 g 3'-Hydroxy-3,5,6,7,4'-pentamethoxy-flavon zugesetzt. Unter Feuchtigkeitsausschluß wurde das Gemisch 5 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt und dann der Äther ohne Erwärmen entfernt. Der Aluminiumchlorid-Komplex wurde unter Eiskühlung in 30 ml Wasser gelöst und die Lösung schließlich mit 10 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Nach einstündigem Stehen bei Zimmertemperatur schieden sich aus dem Reaktionsgemisch hellgelbe Nadeln ab. Umkristallisieren des Rohproduktes (0.25 g) aus Methanol lieferte gelbe Prismen vom Schmelzpunkt 186 - 187°. Ausbeute 0.19 g = 65% d.Th. Die Reaktion der methanolischen Lösung mit Eisen-III-chlorid ergab eine olivgrüne Färbung. Der Mischschmelzpunkt mit dem natürlichen Casticin hatte keine

Depression. Eine weitere Übereinstimmung zeigte sich im IR-Überlagerungsspektrum (Abb. 2, S. 14).

UV-Spektrum in Methanol p.a.:

$$\begin{aligned}\lambda_{\max \text{ I}} &= 258 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 4.30) \\ \lambda_{\max \text{ II}} &= 272 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 4.24) \\ \lambda_{\max \text{ III}} &= 349 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 4.33)\end{aligned}$$



ber.: C 60.97 H 4.85 OCH<sub>3</sub> 33.16

gef.: C 61.62 H 5.17 OCH<sub>3</sub> 32.61

Acetylierung des Casticins mittels Acetanhydrid/Natriumacetat lieferte das 3,6,7,4'-Tetramethoxy-5,3'-diacetoxyflavon. Aus Methanol farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 178 - 179°. Im Mischschmelzpunkt mit dem aus dem Naturprodukt gewonnenen Casticin-5,3'-diacetat wurde keine Depression beobachtet. Ebenso zeigte das IR-Überlagerungsspektrum (Abb. 3, S. 14) völlige Identität.

UV-Spektrum in Methanol p.a.:

$$\begin{aligned}\lambda_{\max \text{ I}} &= 232 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 4.32) \\ \lambda_{\max \text{ II}} &= 260 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 4.19) \\ \lambda_{\max \text{ III}} &= 325 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 4.41)\end{aligned}$$



ber.: C 60.26 H 4.84 COCH<sub>3</sub> 18.78

gef.: C 60.42 H 4.92 COCH<sub>3</sub> 19.48

### 3. Isolierung von Vergleichssubstanz

700 g pulverisierte Samen von *Vitex agnus castus* L. wurden mit 3 l Petroläther (Siedebereich 30 - 50°) 24 Stunden im Soxhlet extrahiert. Wir engten den Petroläther auf die Hälfte ein und extrahierten sechsmal mit je 300 ml 5%iger Natronlauge. Die mit 10%iger Salzsäure bis zur sauren Reaktion versetzte Lösung schüttelten wir wieder sechsmal mit 250 ml Chloroform aus. Die getrocknete Chloroformphase hinterließ nach dem Einengen 0.3 g einer gelben, zähflüssigen Masse. Diese acetylierten wir nach der Acetanhydrid-Natriumacetat-Methode und erhielten 0.2 g des Casticin-5,3'-diacetats, das nach weiterer Kristallisation aus Methanol bei 178 - 179° schmolz (Literatur-Schmelzpunkt 178 - 179° 1).

Das Casticin erhielten wir hieraus durch eineinhalbstündiges Kochen einer Lösung von 50 mg Casticin-5,3'-diacetat in 15 ml Methanol, dem wir 1.5 ml 12.5%ige Salzsäure zugesetzt hatten. Nach Ablauf dieser Zeit setzten wir die gleiche Menge Wasser zu und erhitzen ohne Rückflußkühlung weiter. Während des Einengens der Lösung schieden sich die gelben Kristalle des Casticins ab. Wir kristallisierten noch zweimal aus Methanol um und fanden für die getrocknete Substanz einen Schmelzpunkt von 186 - 187° (Literatur-Schmelzpunkt 186 - 187° 1).

#### IV. Zur Struktur von Polycladin

##### Synthese des 5,4'-Dihydroxy-3,6,7,3'-tetramethoxy-flavons

###### Vanillin-benzyläther

20 g Vanillin lösten wir in 200 ml absolutem Äthanol, setzten 40 g frisch geglähtes Kaliumcarbonat, 18.5 g Benzylchlorid und 1 g Kaliumjodid zu. Das Ganze wurde dann 12 Stunden unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß gekocht. Hierauf trennten wir die anorganischen Salze ab und engten die Lösung im Vakuum ein, bis eine sirupähnliche Masse zurückblieb. Den die Kristallisation verhindernden Benzylalkohol entfernten wir durch dreimalige Mazeration mit 20 ml Petroläther und kristallisierten die dabei abgeschiedene kristalline Masse (32 g) in Methanol um. Die Ausbeute des bei 62.5 - 64.5° schmelzenden Benzyläthers betrug 27 g = 85% d.Th. (Literatur-Schmelzpunkt 64 - 65° 65)).

###### 2'-Hydroxy-3,4',5',6'-tetramethoxy-4-benzyl-oxy-chalkon (XX, S. 22)

18.5 g 2-Hydroxy-4,5,6-trimethoxy-acetophenon (XIX, S. 22), (Darstellung S. 43) wurden in 45 ml Äthanol gelöst und in die Lösung unter Eiskühlung 275 ml 60%ige Kalilauge eingetragen. Hierauf setzten wir 21.7 g Vanillin-benzyläther und abermals 70 ml 60%ige Kalilauge zu und schüttelten das Gemisch 14 Stunden lang. Nach dieser Zeit konnten wir chromatographisch neben dem Chalkon noch unverändertes Acetophenon, jedoch keinen Aldehyd mehr nachweisen. Wir setzten deshalb weitere 4 g Vanillin-benzyläther zu und schüttelten noch sechs Stunden. Anschließend wurde die überschüssige Lauge (Unterphase) im Scheidetrichter abgetrennt, die Oberphase mit Eiswasser und Äthanol verdünnt und unter guter Eiskühlung und ständigem Rühren mit 20%iger Salzsäure angesäuert. Nach einiger Zeit wurde die Fällung abgesaugt, mit Wasser, 5%iger Natriumbicarbonatlösung und nochmals mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt kristallisierten wir aus Aceton, wobei wir zur Erhöhung der Ausbeuten die filtrierte Lösung nach dem Abkühlen

ohne Erwärmen an der Wasserstrahlpumpe einengten. Es kristallisierte in schön orange gefärbten Prismen, die bei 158 - 159° schmolzen. Ausbeute 18 g = 49% d.Th.

UV-Spektrum in Methanol p.a.:

$$\lambda_{\max} = 377 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 4.40)$$



ber.: C 69.32 H 5.82 4 OCH<sub>3</sub> 27.55

gef.: C 68.96 H 5.82 OCH<sub>3</sub> 26.49

3-Hydroxy-5,6,7,3'-tetramethoxy-4'-benzyloxy-flavon  
(XXI, S. 22)

0.5 g 2'-Hydroxy-3,4',5',6'-tetramethoxy-4-benzyloxy-chalkon wurden in 300 ml Äthanol gelöst. Der siedenden Lösung setzten wir vorsichtig 1 g verriebeenes Natriumperoxyd zu und hielten das Ganze noch weitere 5 Minuten im Sieden. Zum schnellen Reaktionsabbruch versetzten wir mit etwa 300 g Eis und säuerten sofort mit Salzsäure an. Läßt man dieses Gemisch stehen, so scheiden sich nach einiger Zeit feine, hellgelbe Kristallnadeln ab. Da die Reinheit dieses Kristallisats jedoch noch nicht befriedigt und eine weitere Reinigung durch Kristallisation größere Verluste bringt, extrahierten wir die angesäuerte Lösung nach Einengen auf die Hälfte zweimal mit je 50 ml eines Benzol-Äther-Gemisches (1:1). Die Benzol-Äther-Lösung wuschen wir mit 5%iger Natriumbicarbonatlösung und Wasser und entfernten das Lösungsmittel im Vakuum. Wir reinigten das zurückbleibende Produkt ähnlich dem bei der Casticinsynthese benutzten Verfahren (siehe S. 44) durch Chromatographie an einer Florisil\*)-Säule. Auch hierbei ließen sich sämtliche Nebenprodukte durch Eluieren mit reinem Aceton entfernen, während danach wiederum das Flavonol mit Aceton-Eisessig (49:1) eluiert werden konnte.

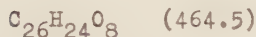
---

\*) Florisil, 60-100 mesh, Carl Roth, Karlsruhe

Die Lösung versetzten wir mit der gleichen Menge Wasser und entfernten hierauf das Aceton, wodurch sich das Flavonol als bräunlich-gelbe Substanz abschied. Durch Kristallisation aus Äthanol erhielten wir es in Form hellgelber, feiner Nadeln, die bei  $202^{\circ}$  schmolzen. Ausbeute 70 mg = 13% d.Th. Die methanolische Lösung ergab mit Eisen-III-chloridlösung eine gelbgrüne Färbung.

UV-Spektrum in Methanol p.a.:

$$\begin{aligned}\lambda_{\max \text{ I}} &= 254 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 4.31) \\ \lambda_{\max \text{ II}} &= 259 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 4.34)\end{aligned}$$



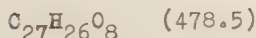
|       |   |       |   |      |                    |       |
|-------|---|-------|---|------|--------------------|-------|
| ber.: | C | 67.25 | H | 5.21 | 4 OCH <sub>3</sub> | 26.73 |
| gef.: | C | 67.04 | H | 5.20 | OCH <sub>3</sub>   | 26.71 |

3,5,6,7,3'-Pentamethoxy-4'-benzyloxy-flavon (XXII, S. 22)

1.05 g 3-Hydroxy-5,6,7,3'-tetramethoxy-4'-benzyloxy-flavon lösten wir in 350 ml trockenem Aceton und methylierten nach Zusatz von 15 g frisch geglühtem Kaliumcarbonat mit 0.5 g Dimethylsulfat durch 13-stündiges Kochen. Nach Filtration wurde das Aceton entfernt. Den zähen Rückstand behandelten wir wieder mit etwa 50 ml 3%iger Natronlauge. Dabei kam das Produkt zur Kristallisation und konnte abgesaugt werden. Wir wuschen mit Wasser nach und kristallisierten die getrocknete Substanz in Äthanol um. Die dabei gewonnenen farblosen Nadeln schmolzen bei  $136 - 137^{\circ}$ . Ausbeute 1.0 g = 93% d.Th.

UV-Spektrum in Methanol p.a.:

$$\begin{aligned}\lambda_{\max \text{ I}} &= 243 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 4.33) \\ \lambda_{\max \text{ II}} &= 355 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 4.39)\end{aligned}$$



|       |   |       |   |      |                    |       |
|-------|---|-------|---|------|--------------------|-------|
| ber.: | C | 67.77 | H | 5.58 | 5 OCH <sub>3</sub> | 32.43 |
| gef.: | C | 67.65 | H | 5.41 | OCH <sub>3</sub>   | 31.60 |

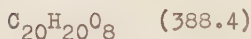
4'-Hydroxy-3,5,6,7,3'-pentamethoxy-flavon (XXIII, S. 22)

Eine Lösung von 0.9 g 3,5,6,7,3'-Pentamethoxy-4'-benzyl-oxy-flavon in 400 ml Äthanol wurde mit Hilfe von 0.2 g 10%iger Palladiumkohle bei Zimmertemperatur hydriert. Nach eineinhalb Stunden entfernten wir den Katalysator durch Filtration und destillierten das Äthanol im Vakuum ab. Den Rückstand kristallisierten wir aus einem Ligroin-Äther-Gemisch und erhielten hierbei farblose Prismen. Nach weiterer Kristallisation aus Methanol und Äthanol hatte die im Vakuum bei 65° getrocknete Substanz einen Schmelzpunkt von 152 - 153°. Ausbeute 0.6 g = 82% d.Th.

UV-Spektrum in Methanol p.a.:

$$\lambda_{\max \text{ I}} = 240 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 4.28)$$

$$\lambda_{\max \text{ II}} = 339 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 4.35)$$



ber.: C 61.85    H 5.19    5 OCH<sub>3</sub> 39.95

gef.: C 61.74    H 5.24    OCH<sub>3</sub> 39.24

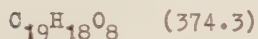
5,4'-Dihydroxy-3,6,7,3'-tetramethoxy-flavon (XXIV, S. 22)

5 g wasserfreies Aluminiumchlorid wurden in 25 ml trockenem Äther unter Kühlung gelöst und 0.25 g 4'-Hydroxy-3,5,6,7,3'-pentamethoxy-flavon zugesetzt. Wir ließen das Gemisch mit einem Calciumchloridrohr verschlossen 5 Stunden lang bei Zimmertemperatur rühren und entfernten den Äther im Vakuum ohne Erwärmen. Hierauf versetzten wir den Rückstand mit ca. 100 ml Eiswasser und 20 ml konzentrierter Salzsäure und ließen bei Zimmertemperatur stehen. Am folgenden Tag konnten wir die abgeschiedenen gelben Kristallnadeln absaugen, mit Wasser waschen und schließlich aus Methanol umkristallisieren. Wir gewannen auf diese Weise 0.15 g (= 62% d.Th.) 5,4'-Dihydroxy-3,6,7,3'-tetramethoxy-flavon vom Schmelzpunkt 181 - 182°. Mit wasserfreier Eisen-III-chloridlösung entstand eine dunkelgrüne Farbe. Das von MARINI-BETTOLO und

Mitarb.<sup>49)</sup> isolierte Polycladin hat einen Schmelzpunkt von 203°; ein Mischschmelzpunkt des Syntheseproduktes mit dem natürlichen Polycladin lag bei 164 - 170°.

UV-Spektrum in Methanol p.a.:

$$\begin{aligned}\lambda_{\max \text{ I}} &= 257 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 4.24) \\ \lambda_{\max \text{ II}} &= 271 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 4.19) \\ \lambda_{\max \text{ III}} &= 351 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 4.33)\end{aligned}$$



|       |   |       |   |      |                    |       |
|-------|---|-------|---|------|--------------------|-------|
| ber.: | C | 60.97 | H | 4.85 | 4 OCH <sub>3</sub> | 33.16 |
| gef.: | C | 61.22 | H | 4.99 | OCH <sub>3</sub>   | 32.04 |

Bei der Acetylierung des oben erhaltenen Produktes durch Erwärmen mit Acetanhydrid und Natriumacetat erhielten wir das 3,6,7,3'-Tetramethoxy-5,4'-diacetoxy-flavon mit einem Schmelzpunkt von 191 - 192°. Die oben genannten Autoren geben für das Polycladin-diacetat einen Schmelzpunkt von 162° an.

UV-Spektrum in Methanol p.a.:

$$\begin{aligned}\lambda_{\max \text{ I}} &= 241 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 4.33) \\ \lambda_{\max \text{ II}} &= 320 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 4.37)\end{aligned}$$



|       |   |       |   |      |                     |       |
|-------|---|-------|---|------|---------------------|-------|
| ber.: | C | 60.26 | H | 4.84 | 2 COCH <sub>3</sub> | 18.78 |
| gef.: | C | 60.16 | H | 4.88 | COCH <sub>3</sub>   | 18.66 |

3,5,6,7,3',4'-Hexamethoxy-flavon (Hexamethyl-quercetagenin, (XXV, S. 22))

50 mg 4'-Hydroxy-3,5,6,7,3'-pentamethoxy-flavon wurden in 4 ml wasserfreiem Aceton gelöst und nach Zusatz von 1 g geglühtem Kaliumcarbonat und 0.03 ml Dimethylsulfat 3 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß gekocht. Hierauf filtrier-

ten wir ab, wuschen mit Aceton nach und entfernten einen Teil des Acetons mit dem Föhn. Nachdem sich bereits einige Kristalle abgeschieden hatte, setzten wir einige Tropfen Wasser zu, um die Ausbeute zu erhöhen. Das Rohprodukt wurde in Methanol umkristallisiert und lieferte dabei farblose prismatische Säulen, die bei  $141 - 142^{\circ}$  schmolzen. Der Mischschmelzpunkt mit authentischem Hexamethyl-quercetage-  
tin lag bei der gleichen Temperatur. Ebenso bewies das IR-Überlagerungsspektrum (Abb. 6, S. 20) die Identität.

$C_{21}H_{22}O_8$  (402.4)

|       |   |       |   |      |           |       |
|-------|---|-------|---|------|-----------|-------|
| ber.: | C | 62.69 | H | 5.51 | 6 $OCH_3$ | 46.28 |
| gef.: | C | 63.16 | H | 5.59 | $OCH_3$   | 44.13 |

5-Hydroxy-3,6,7,3',4'-pentamethoxy-flavon  
(Artemitin, XXVI, S. 22)

Wir lösten 100 mg 5,4'-Dihydroxy-3,6,7,3'-tetramethoxy-flavon in 5 ml wasserfreiem Aceton, fügten 1 g geglühtes Kaliumcarbonat und 0.02 ml Methyljodid zu und hielten das Ganze 45 Minuten im Sieden. Die chromatographische Prüfung zeigte nach dieser Zeit, daß das Ausgangsprodukt vollständig zu Artemitin und einer kleinen Menge Hexamethylquercetage-  
tin umgesetzt worden war. Es wurde heiß abfiltriert, mit Aceton nachgewaschen und eingeengt. Durch Kristallisation aus Äthanol und anschließend aus Methanol erhielten wir das Artemitin als hellgelbe, dünne, fast nadelförmige Prismen mit einem Schmelzpunkt von  $161 - 162^{\circ}$ , der in Mischung mit authentischer Probe keine Depression erlitt. Das IR-Überlagerungsspektrum (Abb. 7, S. 24) zeigte ebenfalls keine Abweichung.

$C_{20}H_{20}O_8$  (388.4)

|       |   |       |   |      |           |       |
|-------|---|-------|---|------|-----------|-------|
| ber.: | C | 61.84 | H | 5.19 | 5 $OCH_3$ | 39.95 |
| gef.: | C | 61.75 | H | 5.34 | $OCH_3$   | 39.12 |

V. Zur Oxydation von  $\alpha$ -Methoxy-chalkonen nach ALGAR-FLYNN  
und OYAMADA

1. 3,2'-Dihydroxy- $\alpha$ ,4,4',6'-tetramethoxy-chalkon (XXVIII, S.25)

3 g 2-Hydroxy- $\alpha$ ,4,6-trimethoxy-acetophenon (X, S. 13) und 2.1 g Isovanillin wurden in 30 ml Äthanol unter Erwärmen gelöst. Der Zusatz von 15 g 50%iger Kalilauge brachte durch sofortige Substanzabscheidung das Gemisch zum Erstarren. Erneute Zugabe von 75 ml Äthanol bewirkte die Lösung erst durch Erwärmen. Wir ließen hierauf das Ganze 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und brachten nach dieser Zeit die abgeschiedene Substanz nach den Angaben von SESHADRI und Mitarb.<sup>23)</sup> durch Erwärmen in Lösung. Weiterhin erfolgte einstündiges Kochen am Dampfbad unter Rückfluß und Stehenlassen über Nacht. Wir verdünnten hierauf mit der vierfachen Menge Wasser und säuerten unter guter Kühlung direkt mit 10%iger Salzsäure an, nachdem die in der zitierten Arbeit erwähnte Trübung durch Verdünnen mit Wasser in unseren wiederholt durchgeführten Versuchen auch bei extremer Verdünnung nicht auftrat und sich somit deren Klärung durch Extraktion mit Äther erübrigte. Durch mehrtägiges Stehen im Kühlschrank kam die zunächst zäh abgeschiedene Masse zum Erstarren. Das Rohprodukt (3.3 g = 78% d.Th.) wurde aus Äthanol umkristallisiert und schmolz dann bei 133 - 135°. (Ausbeute 1.5 g = 35% d.Th.). Mit Eisen-III-chloridlösung entstand eine rotbraune Färbung. Wir erzielten auch durch Kristallisation aus anderen Lösungsmitteln (Aceton, Äthylacetat) keine Erhöhung des Schmelzpunktes und konnten den von den genannten Autoren gefundenen Schmelzpunkt von 193 - 194° nicht reproduzieren.

UV-Spektrum in Methanol p.a.:

$$\begin{aligned}\lambda_{\max \text{ I}} &= 256 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 3.97) \\ \lambda_{\max \text{ II}} &= 343 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 4.26)\end{aligned}$$



ber.: C 63.32 H 5.59

gef.: C 63.83 H 5.76

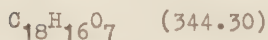
### AFO-Oxydation

1 g des vorher beschriebenen Chalkons (XXVIII, S. 25) wurde in einer Lösung von 4 g Natriumhydroxyd in 20 ml Wasser aufgelöst. Wir verdünnten mit 50 ml Wasser und setzten während guter Eiskühlung langsam 5 ml 16%ige Wasserstoffperoxydlösung zu. Nach 12-stündigem Stehen im Kühlschrank wurde mit 10%iger Salzsäure angesäuert und so das Flavonol ausgefällt. 0.2 g Rohprodukt (= 21% d.Th.) lieferten nach dem Umkristallisieren aus Methanol 100 mg vom Schmelzpunkt  $217 - 218^{\circ}$ . SESHADRI fand  $223 - 224^{\circ}$ . Unser Produkt ergab eine positive Eisen-III-chlorid-Reaktion (grau-grün) und stimmte chromatographisch und in Schmelz- und Mischschmelzpunkt mit authentischem 3,3'-Dihydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavon (XXXI, S. 25) überein, das wir zur Beweisführung aus 3,2'-Dihydroxy-4,4',6'-trimethoxy-chalkon (XXX, S. 25) dargestellt hatten (siehe unten).

Ebenso zeigte auch das IR-Überlagerungsspektrum (Abb. 7, S. 24) keine Abweichung.

UV-Spektrum in Methanol p.a.:

$$\begin{aligned}\lambda_{\max \text{ I}} &= 248 \text{ m}\mu \quad (\log \epsilon = 4.37) \\ \lambda_{\max \text{ II}} &= 361 \text{ m}\mu \quad (\log \epsilon = 4.36)\end{aligned}$$



ber.: C 62.79 H 4.68

gef.: C 62.57 H 4.81

## 2. Authentisches 3,3'-Dihydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavon

(XXXI, S. 25)

### 3,2'-Dihydroxy-4,4',6'-trimethoxy-chalkon (XXX, S. 25)

40 g 2-Hydroxy-4,6-dimethoxy-acetophenon wurden in 100 ml Äthanol aufgeschwemmt und in die Suspension unter Eiskühlung 600 ml 60%ige Kalilauge eingetragen. Nach Zugabe von 34 g Isovanillin und weiteren 150 ml 60%iger Kalilauge

wurde das zweiphasige Gemisch 12 Stunden geschüttelt. Im Scheidetrichter trennten wir die farblose Unterphase ab und versetzten die zähe, gelborange Oberphase bis zur klaren Lösung mit Eiswasser. Langsames Ansäuern mit 10%iger Salzsäure unter Eiskühlung und ständigem Rühren brachte das Chalkon in kristalliner Form zur Abscheidung. Es wurde abgesaugt und mit viel heißem Wasser gewaschen. Das Rohprodukt (60 g = 78% a.Th., Schmelzpunkt 158 - 175°) kristallisierten wir aus Aceton um. Ausbeute 45 g = 58% d.Th., Schmelzpunkt 196 - 197° (Literatur-Schmelzpunkt 196 - 197° <sup>36</sup>).

### 3,3'-Dihydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavon (XXXI, S. 25)

5 g 3,2'-Dihydroxy-4,4',6'-trimethoxy-chalkon wurden in 100 ml 20%iger Natronlauge gelöst und nach Verdünnen mit der doppelten Menge Wasser unter Eiskühlung mit 12 ml 30%iger Wasserstoffperoxydlösung versetzt. Nach zweitägigem Stehen im Kühlschrank säuerten wir die filtrierte Lösung mit 20%iger Salzsäure an. Der gelbe Niederschlag wurde abgesaugt und mit 5%iger Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach mehrmaliger Kristallisation aus Methanol erhielten wir das 3,3'-Dihydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavon vom Schmelzpunkt 217 - 218°. Ausbeute 0.6 g = 12% d.Th. (Literatur-Schmelzpunkt 216° <sup>38</sup>) sowie 213 - 215° <sup>66</sup>). Es war mit dem aus dem  $\alpha$ -Methoxy-chalkon dargestellten Produkt identisch (siehe S. 55).

## VI. Synthese des 3',6'-Dihydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavons

### 1. Kaliumnitrosodisulfonat

Die Darstellung des FREMY-Salzes (Kaliumnitrosodisulfonat) erfolgte wie in der Dissertation von KECKEISEN<sup>39</sup>), S. 34, angegeben.

2. 3'-Hydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavon (XXXIV, S. 32)

12.5 g 3,2'-Dihydroxy-4,4',6'-trimethoxy-chalkon (XXXIII, S. 32, Darstellung S. 56) wurden mit 12.5 g Selendioxyd im Mörser verrieben und die Mischung im Vakuumexsiccator über Phosphorpentoxyd getrocknet. Dann wurde das Gemisch in 250 ml Gärungsamylalkohol (Siedepunkt 127 - 128°) unter Feuchtigkeitsausschluß gekocht. Nach einiger Zeit trat Lösung ein und schwarzes Selen schied sich ab. Nach insgesamt 12 Stunden filtrierten wir heiß ab, wuschen mit wenig heißem Amylakohol nach und engten im Vakuum auf die Hälfte ein. Dann setzten wir etwa die doppelte Menge Petroläther zu, wodurch eine schmutzig-braungelbe Fällung entstand. Nach Zentrifugieren wurde die überstehende Flüssigkeit abgegossen und zur vollständigen Entfernung von Amylalkohol noch viermal mit Petroläther gewaschen und jeweils die Fällung wieder durch Zentrifugieren abgeschieden. Schließlich kristallisierten wir das Rohprodukt (12 g) in Methanol, zweimal in Nitrobenzol und nochmals in Methanol um und erhielten dadurch 5 g 3'-Hydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavon vom Schmelzpunkt 225 - 226° (Literatur-Schmelzpunkt 227 - 228° <sup>38</sup>).

3. 3',6'-Dioxo-5,7,4'-trimethoxy-flavon (XXXV, S. 32)

Eine Lösung von 4.5 g 3'-Hydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavon in 750 ml Aceton und 150 ml Methanol wurde filtriert und mit einer ebenfalls filtrierten Lösung von 15 g Kalium-nitrosodisulfonat in 250 ml m/6 Kaliumdihydrogenphosphatlösung und 1000 ml Wasser versetzt. Die Lösung färbte sich dunkelrot und schied bald orangerote Kristallnadeln ab. Nach mehrstündigem Stehen wurde abgesaugt und so 3.5 g (= 75% d.Th.) Chinon gewonnen. Es ließ sich aus Aceton unkristallisieren und schmolz dann bei 233 - 234° unter Zersetzung.

UV-Spektrum in Methanol p.a.:

$\lambda_{\max I} = 242 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 4.51)$   
 $\lambda_{\max II} = 287 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 4.26)$   
 $\lambda_{\max III} = 352 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 3.71)$

$C_{18}H_{14}O_7 \quad (342.3)$

ber.: C 63.16 H 4.12

gef.: C 63.46 H 4.25

#### 4. 3',6'-Dihydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavon (XXXVI, S. 32)

3 g des vorher erhaltenen Chinons wurden in 100 ml Methanol suspendiert und die Lösung von 6 g l-Ascorbinsäure in 200 ml Wasser zugesetzt. Wir erwärmten nun die Aufschwemmung unter Rühren bis zum Farbumschlag von orange nach gelb. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Das getrocknete Produkt kristallisierten wir aus Nitrobenzol um und erhielten dann 2.8 g (= 93% d.Th.) gelbe Kristalle des Hydrochinons. Sie schmolzen nach weiterer Kristallisation aus Methanol bei  $286 - 287^{\circ}$ . Die Eisen-III-chlorid-Reaktion ergab eine intensiv leuchtende Gelbfärbung.

UV-Spektrum in Methanol p.a.:

$\lambda_{\max I} = 241 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 4.09)$   
 $\lambda_{\max II} = 254 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 4.19)$   
 $\lambda_{\max III} = 296 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 3.87)$   
 $\lambda_{\max IV} = 362 \text{ m}\mu \text{ (log } \epsilon = 4.09)$

$C_{18}H_{16}O_7 \quad (344.3)$

ber.: C 62.79 H 4.68 3  $OCH_3$  27.04

gef.: C 63.5 H 4.71  $OCH_3$  26.62

Das 5,7,4'-Trimethoxy-3',6'-diacetoxy-flavon gewannen wir durch zweistündiges Erwärmen des 3',6'-Dihydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavons mit Acetanhydrid und Natriumacetat. Aus Methanol bildet es weiße Nadeln mit einem Schmelzpunkt von  $190 - 191^{\circ}$ .

$C_{22}H_{20}O_9$  (428.4)

ber.: C 61.68 H 4.71

gef.: C 61.78 H 4.74

5. Beweis für die Struktur des 3',6'-Dihydroxy-5,7,4'-  
trimethoxy-flavons

5,7,3',4',6'-Pentamethoxy-flavon (XXXVII, S. 32)

6 g 3',6'-Dihydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavon wurden mit 6 ml Dimethylsulfat, 15 g geglühtem Kaliumcarbonat in 450 ml wasserfreiem Aceton 12 Stunden methyliert. Abfiltrieren, Nachwaschen und Einengen der Acetonlösung lieferten ein gelbliches Kristallisat. Nach zweimaligem Umkristallisieren erhielten wir 4 g (= 61% d.Th.) 5,7,3',4',6'-Pentamethoxy-flavon in farblosen Nadeln mit einem Schmelzpunkt von 219 - 220°.

UV-Spektrum in Methanol p.a.:

$\lambda_{\max}$  I = 242 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4.30)

$\lambda_{\max}$  II = 254 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4.35)

$\lambda_{\max}$  III = 295 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4.01)

$\lambda_{\max}$  IV = 352 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4.32)

$C_{20}H_{20}O_7$  (372.4)

ber.: C 64.51 H 5.41 5 OCH<sub>3</sub> 41.67

gef.: C 64.33 H 5.47 OCH<sub>3</sub> 40.94

5,7,3',4',6'-Pentahydroxy-flavon (XXXVIII, S. 32)

Entmethylierung mit Aluminiumchlorid:

1.5 g wasserfreies Aluminiumchlorid wurde mit 0.75 g Natriumchlorid durch Erhitzen im Ölbad geschmolzen und bei einer Temperatur von 140° 0.1 g des 5,7,3',4',6'-Pentamethoxy-flavons zugesetzt. Hierauf steigerten wir die Temperatur auf 220° und hielten die Schmelze 8 Minuten lang bei dieser Temperatur. Nach dem Abkühlen erfolgte Eis- und Salzsäurezusatz

und kurzzeitiges Erwärmen bis zur Abscheidung des gelbes Produktes.

Entmethylierung mit Pyridinhydrobromid:

Zu 3 g geschmolzenem Pyridinhydrobromid fügten wir 0.5 g 5,7,3',4',6'-Pentamethoxy-flavon und hielten es 5 Minuten in geschmolzenem Zustand. Wir nahmen dann die Schmelze in ca. 30 ml Wasser auf und erwärmten einige Minuten am Dampfbad. Dabei schieden sich die gelben Kristalle des Pentahydroxy-flavons ab. 0.4 g Rohprodukt (= 93% d.Th.) kristallisierten wir aus 50%igem Methanol um und erhielten auf diese Weise gelbe Nadeln, die sich beim Erhitzen im Schmelzpunktsröhrchen bei 355 - 360° zersetzten.

Die Eisen-III-chlorid-Reaktion ergab eine braun-grüne Färbung.

Die luftgetrockneten Kristalle verloren beim sechsstündigen Trocknen bei 65° im Vakuum 5.6% ihres Gewichtes, was einem Kristallwassergehalt von 1 Mol entspricht.

UV-Spektrum in Methanol p.a.:

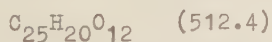
$$\begin{aligned}\lambda_{\max \text{ I}} &= 257 \text{ m}\mu \quad (\log \epsilon = 4.31) \\ \lambda_{\max \text{ II}} &= 291 \text{ m}\mu \quad (\log \epsilon = 4.16) \\ \lambda_{\max \text{ III}} &= 374 \text{ m}\mu \quad (\log \epsilon = 4.11)\end{aligned}$$



ber.: C 59.62 H 3.34

gef.: C 59.14 H 3.38

Das 5,7,3',4',6'-Pentacetoxy-flavon gewannen wir durch übliche Acetylierung mit Acetanhydrid/Natriumacetat und erhielten es aus Methanol als farblose, rautenförmige Plättchen, die bei 177 - 179° schmolzen.



ber.: C 58.60 H 3.93 5 COCH<sub>3</sub> 42.00

gef.: C 58.56 H 3.78 COCH<sub>3</sub> 42.62

5,7,3',4',6'-Pentamethoxy-flavon (XXXVII, S. 32) aus

5,7,3',4',6'-Pentahydroxy-flavon (XXXVIII, S. 32)

100 mg des Pentahydroxy-flavons methylierten wir auf die übliche Weise mit 0.4 ml Dimethylsulfat, 3 g trockenem Kaliumcarbonat in 10 ml wasserfreiem Aceton. Nach 40 Stunden erfolgte die Aufarbeitung, wie schon wiederholt beschrieben. Das gewonnene Methylprodukt schmolz nach zweimaliger Kristallisation aus Methanol bei 218 - 219° (Ausbeute 60 mg). Es zeigte im Chromatogramm und im Mischschmelzpunkt Identität mit dem aus dem 3',6'-Dihydroxy-5,7,4'-trimethoxy-flavon (XXXVI, S. 32) dargestellten Pentamethoxy-flavon (siehe S. 60).

Alkaliabbau von 5,7,3',4',6'-Pentamethoxy-flavon

1.5 g 5,7,3',4',6'-Pentamethoxy-flavon wurden in 30 ml Äthanol gelöst und nach Zusatz von 15 g 50%iger Kalilauge 8 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Am folgenden Tag wurde durch weiteren Zusatz von festem Kaliumhydroxyd ein kristalliner Niederschlag ausgeschieden, der nach Absaugen in wenig Wasser gelöst wurde. In diese Lösung leiteten wir eineinhalb Stunden Kohlendioxyd ein und trennten den dabei entstandenen gelben, kristallinen Niederschlag ab. Filtrat und Waschwasser wurden mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert, worauf langsame kristalline Abscheidung von Asarylsäure (2,4,5-Trimethoxybenzoesäure) erfolgte. Ausbeute 50 mg. Nach einer weiteren Kristallisation lag der Schmelzpunkt bei 143°. Im Mischschmelzpunkt und im chromatographischen Verhalten zeigte sich die Identität mit einer authentischen Probe.

# L i t e r a t u r

- 1) I.BELIC, J.BERGANT-DOLAR u. R.A.MORTON, J.chem.Soc. 1961, 2523
- 2) G.B.MARINI-BETTOLO, Ricerca sci., 18, 627 (1948); Ann.Chimica 40, 211 (1950)
- 3) L.HÖRHAMMER, H.WAGNER, E.GRAF u. L.FARKAS, Tetrahedron Letters (London) 1964, 323
- 4) L.HÖRHAMMER, H.WAGNER, H.RÖSLER, E.GRAF u. L.FARKAS, Chem.Ber. 97, 2857 (1964)
- 5) M.MALET, "Etude botanique et chimique du Vitex Agnus-Castus", Thesis, Montpellier, 1903
- 6) A.G.PERKIN, J.chem.Soc. 73, 1019 (1898)
- 7) L.H.BRIGGS u. R.C.CAMBIE, Tetrahedron 3, 269 (1958)
- 8) L.M.SIRAIT, H.RINPLER u. R.HÄNSEL, Experientia 18, 72 (1962)
- 9) I.BELIC u. B.CERIN, Vestn.Sloven, Kem.Brustva 9, 33-34
- 10) J.ALLAN u. R.ROBINSON, J.chem.Soc. 125, 2192 (1924)
- 11) J.KALFF u. R.ROBINSON, J.chem.Soc. 127, 181 (1925)
- 12) S.E.FLORES, J.HERRAN u. H.MENCHACA, Tetrahedron 4, 132 (1958)
- 13) F.E.KING, T.J.KING u. K.SELLARS, J.chem.Soc. 92 (1952)
- 14) T.R.SESHADRI u. V.VENKATESWARLU, Proc.Ind.Acad.Sci. 24A, 349 (1946)
- 15) R.N.GOEL, A.C.JAIN u. T.R.SESHADRI, J.chem.Soc. 1369 (1956)
- 16) L.H.BRIGGS u. R.H.LOCKER, J.chem.Soc. 864 (1950)
- 17) W.BAKER, J.chem.Soc. 1381 (1933) und J.chem.Soc. 1953 (1934)
- 18) H.S.MAHAL u. K.VENKATARAMAN, Curr.Sci. 4, 214 (1933); J.chem.Soc. 1767 (1934); J.chem.Soc. 868 (1935)
- 19) R.MANI, V.RAMANATHAN u. K.VENKATARAMAN, J.Sci.Ind.Res.(India) 15 B, 499 (1956)
- 20) A.C.JAIN, S.K.KATHUR u. T.R.SESHADRI, J.Sci.Ind.Res.(India) 21 B, 214 (1962)
- 21) H.M.LYNCH, T.M.O'TOOLE u. T.S.WHEELER, J.chem.Soc. 2063 (1952)
- 22) A.T.M.DUNNE, J.E.GOWAN, J.KEANE et al., J.chem.Soc. 1252 (1950)
- 23) N.NARASIMHACHARI, S.NARAYANASWAMI u. T.R.SESHADRI, Proc.Ind. Acad.Sci. 37 A, 104 (1953)
- 24) J.ALGAR u. J.P.FLYNN, Proc.Roy.Irish Acad. 42 B, 1 (1934)
- 25) T.OYANADA, J.chem.Soc.Japan 55, 1256 (1934)
- 26) T.OYANADA, Bull.Chem.Soc.Japan 10, 182 (1935)
- 27) L.R.ROW u. T.R.SESHADRI, Proc.Ind.Acad.Sci. 23 A, 23 (1946)
- 28) K.ELBS, J.pr.Chem. 48, 179 (1893)
- 29) W.BAKER u. N.C.BROWN, J.chem.Soc. 2303 (1948)
- 30) J.FORREST u. V.PETROV, J.chem.Soc. 2340 (1950)
- 31) R.G.R.BACON, Scientific Proceedings (Dublin) 27, 177 (1956)
- 32) C.ENEBAK u. J.GRIPEBERG, Acta Chemica Scandinavica 11, 866 (1957)
- 33) R.E.LUTZ u. R.H.JORDAN, J.Amer.chem.Soc. 72, 4090 (1950)
- 34) F.FISCHER u. W.ARLT, Chem.Ber. 97, 1910 (1964)
- 35) A.OLIVERIO u. A.SCHIAVELLO, Gazzetta 80, 788 (1950)
- 36) P.VENTURELLA u. A.BELLINO, Ann.Chim., Italy 49, 2023 (1959)
- 37) P.VENTURELLA u. A.BELLINO, Ann.Chim., Italy 50, 1510 (1960)
- 38) N.K.AHAND, S.R.GUPTA, A.C.JAIN, S.K.KATHUR, K.S.PANKAJAMANI u. T.R.SESHADRI, J.Sci.Ind.Res.(India) 21 B, Nr.7, 322 (1962)

- 38) J.OSTERMAYER, Dissertation München (1963)
- 39) M.KECKEISEN, Dissertation München (1964)
- 40) K.S.PANKAJAMANI u. T.R.SESHADRI, J.Ind.Chem.Soc. 31, 565 (1954)
- 41) N.R.BANERJEE u. T.R.SESHADRI, J.Sci.Ind.Res.(India) 13 B, 598 (1954)
- 42) A.I.VOGEL, "Practical Organic Chemistry", London (1959), S. 736
- 43) V.D.NAGESWARA SASTRI u. T.R.SESHADRI, Proc.Ind.Acad.Sci. 23 A, 262 (1946)
- 44) E.CUMMINS, D.M.X.DONELLY, J.F.EADES, H.FLETCHER, F.O'CINNEIDE, E.M.PHILBIN, J.SWIRSKI, T.S.WHEELER u. R.K.WILSON, Tetrahedron 19, 499 (1963)
- 45) L.FARKAS, L.HÖRHAMMER, H.WAGNER, H.RÜSLER u. R.GURNIAK, Chem.Ber. 97, 610 (1964)
- 46) L.FARKAS, L.HÖRHAMMER, H.WAGNER, H.RÜSLER u. R.GURNIAK, Chem.Ber. 97, 1666 (1964)
- 47) R.MANI u. K.VENKATARAMAN, J.Sci.Ind.Res.(India) 21 B, 477 (1962)
- 48) L.HÖRHAMMER, H.WAGNER, E.GRAF u. L.FARKAS, Chem.Ber. im Druck
- 49) G.B.MARINI-BETTOLO, S.CHIAVARELLI u. C.G.CASINOV, Gazz.chim.ital. 87, 1185 (1957)
- 50) R.GURNIAK, Dissertation München (1964)
- 51) E.FREMY, Liebigs Ann.Chem. 56, 315 (1845)
- 52) H.J.TEUBER u. G.JELLINEK, Chem.Ber. 85, 95 (1952)
- 53) H.J.TEUBER u. W.RAU, Chem.Ber. 86, 1036 (1953)
- 54) F.WESSELY u. G.H.NOSER, Mh.Chem. 56, 97 (1930)
- 55) K.M.GALLAGHER, A.C.HUGHES, M.O'DONELL, E.M.PHILBIN u. T.S.WHEELER, J.chem.Soc. 3770 (1953)
- 56) M.L.DOPORTO, K.M.GALLAGHER, J.E.GOWAN, A.C.HUGHES, E.M.PHILBIN, T.SAWIN u. T.S.WHEELER, J.chem.Soc. 4249 (1955)
- 57) P.E.KING, T.J.KING u. P.J.STOKES, J.chem.Soc. 4587 (1954)
- 58) J.HOUBEN, "Die Methoden der org.Chemie", Bd. III, Leipzig, (1930), S. 704
- 59) BEILSTEIN, X, S. 468
- 60) R.ROBINSON, K.VENKATARAMAN, J.chem.Soc. 63 (1929)
- 61) BEILSTEIN, VIII, S. 491
- 62) K.W.MERZ u. J.FINK, Arch.Pharm. 289, 347 (1956)
- 63) F.W.CANTER, F.H.CURD u. A.ROBERTSON, J.chem.Soc. 1245 (1931)
- 64) F.MAUTHNER, J.pr.Chem. 147, 287 (1936)
- 65) BEILSTEIN, E II 8, S. 283
- 66) V.DEULOFEU u. N.SCHOPFLOCHER, Gazz.chim.ital. 83, 449 (1956)

## L e b e n s l a u f

Am 3. Dezember 1935 wurde ich als Sohn des Regierungshauptsekretärs i.R. Josef Graf und dessen Ehefrau Johanna, geb. Huber, in Landshut/Ndb. geboren.

Dort besuchte ich die Volksschule bis zur vierten Klasse und anschließend die Oberrealschule bis zur Reifeprüfung im Juni 1954.

An die zweijährige Praktikantenzeit in der Einhorn-Apotheke in Landshut schloß sich ab Winter-Semester 1956/57 ein siebensemestriges Pharmaziestudium an der Universität München an.

Nach dem Staatsexamen im Frühjahr 1960 war ich zehn Monate als Kandidat der Pharmazie in der Margareten-Apotheke in Regensburg beschäftigt. Ich begann am 2. Mai 1961 mit der Ausarbeitung der vorliegenden Dissertation unter Anleitung von Herrn Professor Dr. L. Hörhammer.

Die Bestallung als Apotheker erhielt ich am 1. Juli 1961.

Seit 28. April 1962 bin ich mit Christiane Maria Gruschka aus Landshut (früher Beuthen O/S.) verheiratet.





